

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 588**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** E 11152730 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** EP 2455382

54 Título: **Pirrolo[2,3-b]piridinas y pirrolo[2,3-b]pirimidinas sustituidas con heteroarilo como inhibidores de quinasas Janus**

30 Prioridad:

13.12.2005 US 749905 P
02.06.2006 US 810231 P
10.10.2006 US 850625 P
03.11.2006 US 856872 P
16.11.2006 US 859404 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2017

73 Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

RODGERS, JAMES D.;
SHEPARD, STACEY;
MADUSKUIE, THOMAS P.;
WANG, HAISHENG;
FALAHATPISHEH, NIKOO;
RAFALSKI, MARIA;
ARVANITIS, ARGYRIOS G.;
STORACE, LOUIS;
JALLURI, RAVI KUMAR;
FRIDMAN, JORDAN S. y
VADDI, KRISHNA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 611 588 T3

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

Pirrolo[2,3-b]piridinas y pirrolo[2,3-b]pirimidinas sustituidas con heteroarilo como inhibidores de quinasas Janus**Descripción**

5

Campo de la invención

10 La presente invención proporciona el uso de un compuesto que es 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de policitemia vera (PV).

Antecedentes de la invención

15 Las proteína quinasas (PQ) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes incluyendo, entre otros, crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos y morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas mediante la catalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y por lo tanto modulando las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteína quinasas también desempeñan funciones más especializadas en un huésped de enfermedades

20 humanas incluyendo cáncer. Cuando un subconjunto de proteína quinasas (denominadas también proteína quinasas oncogénicas) no se regula bien, puede producir formación y crecimiento tumoral y adicionalmente contribuir al mantenimiento y a la progresión tumoral (Blume-Jensen P y col, Nature 2001, 411(6835): 355-365). Hasta el momento, las proteína quinasas oncogénicas representaban uno de los mayores grupos y más atractivos de proteínas dianas para la intervención y desarrollo de fármacos contra el cáncer.

25 Las proteína quinasas pueden clasificarse como de tipo receptor y de tipo no receptor. Las tirosina quinasas receptoras (TQR) tienen una parte extracelular, un dominio transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosina quinasas no receptoras son completamente intracelulares. La transducción de señal mediada por las TQR se inicia típicamente por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), típicamente seguido de dimerización del receptor, estimulación de la actividad de la proteína tirosina quinasa intrínseca y transfosforilación del receptor. Los sitios de unión se crean por lo tanto para moléculas de transducción de señal intracelular y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmica que facilita la respuesta celular apropiada tal como división y diferenciación celular, efectos metabólicos y cambios en el microambiente extracelular.

35 Actualmente, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias de TQR diferentes. Una subfamilia de TQR, denominada subfamilia HER, incluye EGFR, HER2, HER3 y HER4 y se unen a ligandos tales como el factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF- α , anfirregulina, HB-EGF, betacelulina y herregulina. Una segunda familia de TQR, denominada subfamilia de la insulina, incluye INS-R, IGF-IR e IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF" incluye los receptores alfa y beta PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-ii. Otra subfamilia de TQR, denominada subfamilia FLK, incluye la quinasa-1 hepática fetal receptor quinasa con dominio inserto (KDR/FLK-1), la quinasa 4 hepática fetal (FLK-4) y la tirosina quinasa 1 similar a fms (flt-1). Otras dos subfamilias de TQR se ha denominado familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-Met, Ron y Sea). Para un análisis detallado de las proteína quinasas, véanse, por ejemplo, Blume-Jensen, P. y col., Nature. 2001, 411(6835): 355-365, y Manning, G. y col., Science. 2002, 298(5600): 1912-1934.

50 Las tirosina quinasas de tipo no receptor también están compuestas por numerosas subfamilias, incluyendo Src, Btk, Abl, Fak y Jak. Cada una de estas subfamilias puede subdividirse además en múltiples miembros que frecuentemente se han relacionado con la oncogénesis. La familia Src, por ejemplo, es la más grande e incluye, entre otras, Src, Fyn, Lck y Fgr. Para un análisis detallado de estas quinasas, véase Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8): 2025-31.

55 Varias tirosina quinasas significativas (tanto receptoras como no receptoras) se asocian con cáncer (véase Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem. 2004, 37(7): 618-35.). Estudios clínicos sugieren que la sobreexpresión o la mala regulación de las tirosina quinasas también puede tener valor de pronóstico. Por ejemplo, miembros de la familia HER de las TQR se han asociado con mal pronóstico en cáncer de mama, colorrectal, de cabeza y cuello y pulmonar. La mutación de la tirosina quinasa c-Kit se asocia con disminución de la supervivencia en tumores estromales gastrointestinales. En la leucemia mielógena aguda, la mutación de Flt-3 predice una enfermedad más corta sin supervivencia. La expresión de VEGFR, que es importante para la angiogénesis tumoral, se asocia con un índice de supervivencia más bajo en cáncer de pulmón. La expresión de la quinasa Tie-1 se correlaciona inversamente con supervivencia en cáncer gástrico. La expresión de BCR-Abl es un predictor de respuesta importante en la leucemia mielógena crónica y la tirosina quinasa Src es un indicador de mal pronóstico en todas las etapas de cáncer colorrectal.

65 El sistema inmunitario responde frente la lesión y amenaza de patógenos. Las citocinas son polipéptidos o

glucoproteínas de bajo peso molecular que estimulan respuestas biológicas prácticamente en todos los tipos de células. Por ejemplo, las citocinas regulan muchas de las rutas implicadas en la respuesta inflamatoria del huésped contra septicemia. Las citocinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular y pueden modular respuestas tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias para permitir que el huésped reaccione apropiadamente frente a patógenos.

La unión de una citocina a su receptor en la superficie celular inicia cascadas de señalización intracelular que transducen la señal extracelular al núcleo, conduciendo finalmente a cambios en la expresión de genes. La ruta que implica a la familia quinasa Janus de las proteínas tirosina quinasas (JAK) y Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción (STAT) participa en la señalización de una amplia diversidad de citocinas. Generalmente, los receptores de citocinas no tienen actividad tirosina quinasa intrínseca y por tanto requieren quinasas asociadas a receptores para propagar una cascada de fosforilación. Las JAK cumplen esta función. Las citocinas se unen a sus receptores, causando la dimerización del receptor y esto permite que las JAK se fosforilen entre sí así como motivos tirosina específicos dentro de los receptores de citocina. El receptor recluta a los STAT que reconocen estos motivos fosfotirosina y después se auto activan mediante un evento de fosforilación de tirosina dependiente de JAK. Después de la activación, los STAT se disocian de los receptores, se dimerizan y se translocan al núcleo para unirse a sitios de ADN específicos y modificar la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall, y col. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6): 1153-9).

La familia JAK desempeña una función en la regulación de la proliferación y función de células dependiente de citocinas implicadas en la respuesta inmunitaria. Actualmente, existen cuatro miembros conocidos de la familia JAK en mamíferos: JAK1 (conocida también como quinasa Janus -1), JAK2 (conocida también como quinasa Janus -2), JAK3 (conocida también como leucocito, quinasa Janus; JAKL; L-JAK y quinasa Janus -3) y TYK2 (conocida también como proteína - tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK varían en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología JAK (HJ) conservados; uno de estos es un dominio quinasa catalítico funcional y otro es un dominio pseudoquinasa que posiblemente desempeña una función reguladora y/o sirve como un sitio de acoplamiento para los STAT (Scott, Godshall y col. 2002, anteriormente).

Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de manera ubicua, se ha indicado que JAK3 se expresa preferencialmente en linfocitos citolíticos naturales (NK) y en linfocitos T que no están en reposo, lo que sugiere una función en la activación linfoide (Kawamura, M., D. W. McVicar, y col. (1994). "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(14): 6374-8).

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citocinas no solo contribuyen a la defensa normal del huésped, también desempeñan funciones en la patogénesis de enfermedades: patologías tales como inmunodeficiencia combinada grave (SCID) provienen de hipoactividad y supresión del sistema inmunitario y una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactividad y no apropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y soriásica, asma y lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I, miastenia grave, tiroiditis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis así como dolencias tales como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, y col. (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." *Arthritis Res* 2(1): 16-32). Adicionalmente, son muy habituales síndromes con una presentación mixta de enfermedad autoinmune e inmunodeficiencia (Candotti, F., L. Notarangelo, y col. (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." *J Clin Invest* 109(10): 1261-9). Por tanto, de acuerdo con esto, los agentes terapéuticos tienen típicamente la intención de aumentar o suprimir las rutas inmunitarias e inflamatorias.

Defectos en la expresión de los miembros de la familia JAK se asocian con patologías. Los ratones *Jak1*^{-/-} son débiles, al nacer, no maman y mueren prenatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, y col. (1998). "Disruption of the *Jak1* gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratones *Jak2*^{-/-} son anémicos y mueren aproximadamente al día 12,5 postcoito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los fibroblastos carentes de JAK2 no responden contra IFN gamma, aunque las respuestas contra IFN alfa/beta e IL-6 no se ven afectadas. JAK2 opera en la transducción de señal de un grupo específico de receptores de citocinas necesario en la eritropoyesis definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, y col. (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, y col. (1998). *Cell* 93(3): 385-95.). JAK3 parece desempeñar una función en el desarrollo y la función normales de linfocitos B y T. Se ha indicado que mutaciones de JAK3 son responsables de inmunodeficiencia grave combinada (SCID) recesiva autosómica en seres humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, y col. (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

Se piensa que la ruta JAK/STAT, y en particular los cuatro miembros de la familia JAK, desempeñan una función en la patogénesis de la respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Por ejemplo, las respuestas inmunitarias inapropiadas que caracterizan el asma están dirigidas por un subconjunto de linfocitos T auxiliares CD4+

denominado linfocitos T auxiliares 2 (Th2). La señalización a través del receptor de citocinas IL-4 estimula JAK1 y JAK3 para activar STAT6 y la señalización a través de IL-12 estimula la activación de JAK2 y TYK2 y posterior fosforilación de STAT4. STAT4 y STAT6 controlan múltiples aspectos de diferenciación de linfocitos T auxiliares CD4+ (Pernis, A. B. y P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10): 1279-83).

Adicionalmente, se encontró que ratones carentes de TYK2 tenían inflamación alérgica de las vías respiratorias mediada por linfocitos Th2 potenciada (Seto, Y., H. Nakajima, y col. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2): 1077-83). Por otra parte, citocinas múltiples que señalizan a través de las quinasas JAK se han relacionado con enfermedades o afecciones inflamatorias del tracto respiratorio superior tales como las que afectan a la nariz y a los senos (por ejemplo rinitis, sinusitis) ya sean reacciones clásicamente alérgicas como si no.

La ruta JAK/STAT también se ha implicado en el desempeño de una función en enfermedades/afecciones inflamatorias oculares que incluyen, pero sin limitación, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis así como respuestas alérgicas crónicas. Por lo tanto, la inhibición de las quinasas JAK pueden tener una función beneficiosa en el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

La ruta JAK/STAT, y en particular, JAK3, también desempeña una función en cánceres del sistema inmunitario. En la leucemia de linfocitos T / linfoma (ATLL) de adultos, los linfocitos T CD4+ T humanas adquieren un fenotipo transformado, un suceso que se correlaciona con la adquisición de fosforilación constitutiva de las JAK y los STAT. Adicionalmente, se demostró una asociación entre la activación de JAK3 y STAT-1, STAT-3 y STAT-5 y la progresión de ciclo celular por tinción con yoduro de propidio e incorporación de bromodesoxiuridina en células de cuatro pacientes con ATLL sometidos a ensayo. Estos resultados implican que la activación de JAK/STAT está asociada con la replicación de células leucémicas y que puede considerarse que las estrategias terapéuticas dirigidas hacia la inhibición de JAK/STAT interrumpen el crecimiento neoplásico (Takemoto, S., J. C. Mulloy, y col. (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/ lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902).

El bloqueo de la transducción de señal a nivel de las quinasas JAK es prometedor para el desarrollo de tratamientos para cánceres humanos. Las citocinas de la familia interleucina 6 (IL-6), que activan al transductor de señal gp130, son factores de crecimiento y de supervivencia principales para células humanas de mieloma múltiple (MM). Se cree que la transducción de señal del gp130 implica a JAK1, JAK2 y Tyk2 y a los efectores STAT3 corriente abajo y a las rutas de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). En líneas celulares de MM dependientes de IL-6 tratadas con el inhibidor de JAK2, trifostina AG490, la actividad quinasa JAK2 y la fosforilación de ERK2 y STAT3 se inhibió. Además, se suprimió la proliferación celular y se indujo la apoptosis (De Vos, J., M. Jourdan, y col. (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). Sin embargo, en algunos casos, AG490 puede inducir inactividad de las células tumorales y realmente entonces protegerlas de la muerte.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede producirse por mecanismos múltiples que incluyen estimulación de citocinas (por ejemplo IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización JAK tales como SOCS (supresor o señalización de citocinas) o PIAS (inhibidor de proteínas de STAT activado) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasia* 49: 349-355, 2002). De manera importante, la activación de la señalización de STAT, así como de otras rutas corriente abajo de JAK (por ejemplo Akt), se ha relacionado con mal un pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., y col. *Oncogene* 19: 2474-2488, 2000). Además, niveles elevados de citocinas circulantes que señalizan a través de JAK/STAT pueden influir de manera adversa en pacientes sanos ya que se cree que desempeñan un papel causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición JAK puede ser terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer por razones que se extienden más allá de una posible actividad antitumoral. Los síntomas de caquexia pueden aumentar un apoyo mecánico adicional teniendo en cuenta que el factor de saciedad leptina señala a través de JAK.

La diana farmacológica de la quinasa Janus 3 (JAK3) se ha empleado con éxito para controlar el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Además de su participación en la señalización de receptores de citocina, JAK3 también participa en la ruta de señalización de CD40 de monocitos de sangre periférica. Durante la maduración de células dendríticas (CD) mieloides, inducida por CD40, la actividad de JAK3 se induce y se observa un aumento en cuanto a expresión molecular coestimuladora, producción de IL-12, y potente capacidad estimuladora alérgica. Un inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente, WHI-P-154 impidió estos efectos deteniendo las CD a un nivel inmaduro, sugiriendo que terapias inmunosupresoras dirigidas a tirosina quinasa JAK3 pueden también influir en la función de células mieloides (Saemann, M. D., C. Diakos, y col. (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). En el sistema de modelo murino, JAK3 también demostró ser una importante diana molecular para el tratamiento de diabetes mellitus insulino dependiente (de tipo 1) autoinmune. El inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente JANEX-1 mostró potente actividad inmunomoduladora y retrasó la aparición de diabetes en el modelo murino NOD de diabetes de tipo 1 autoinmune (Cetkovic-Cvrilje, M., A. L. Dragt, y col. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Se ha sugerido que la inhibición de la tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficioso para pacientes con trastornos mieloproliferativos (Levin, y col., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397). Los trastornos mieloproliferativos (TMP) incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinófilo (SHE) y enfermedad de mastocitos sistémica (EMS). Aunque se piensa que trastornos mieloproliferativos (tales como PV, TE y MMM) se producen por mutación somática adquirida en progenitores hematopoyéticos, la base genéticas de estas enfermedades aún se desconoce. Sin embargo, se ha indicado que las células hematopoyéticas de una mayoría de pacientes con PV y una cantidad significativa de pacientes con TE y MMM, poseen una mutación de activación somática recurrente en la tirosina quinasa JAK2. También se ha indicado que la inhibición de la quinasa JAK2V617F con un inhibidor de molécula pequeña conduce a una inhibición de la proliferación de células hematopoyéticas, lo que se sugiere que la tirosina quinasa JAK2 es una posible diana para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, TE y MMM.

También se contempla que la inhibición de las quinasas JAK tenga beneficios terapéuticos en pacientes que padecen enfermedades cutáneas inmunitarias tales como soriasis y sensibilización cutánea. En la soriasis vulgar, la forma más habitual de soriasis, se ha aceptado generalmente que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas sorriásicas asociadas (Gottlieb, A. B., y col, Nat Rev Drug Disc., 4: 19-34). Las placas sorriásicas contienen un infiltrado inmunitario significativo, incluyendo leucocitos y monocitos, así como múltiples capas epidérmicas con proliferación de queratinocitos aumentada. Aunque la activación inicial de las células inmunitarias en la soriasis se produce por un mecanismo mal definido, se piensa que el mantenimiento depende de varias citocinas inflamatorias, además de diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113: 1664-1675). Muchas de estas, incluyendo interleucinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 y -23 así como GM-CSF e IFN γ , señalizan a través de las quinasas quinasas Janus (JAK) (Adv Pharmacol. 2000;47: 113-74). Como tal, el bloqueo de la transducción de señal a nivel de las quinasas JAK puede dar como resultado beneficios terapéuticos en pacientes que padecen soriasis u otros trastornos inmunitarios cutáneos.

Se sabe que, en algunos pacientes, determinadas terapias pueden producir reacciones inmunes tales como erupción cutánea o diarrea. Por ejemplo, la administración de algunos de los nuevos agentes anticancerosos diana tales como Iressa, Erbitux y Tarceva han inducido erupciones acneiformes en algunos pacientes. Otro ejemplo es que algunos agentes terapéuticos usados por vía tópica inducen irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto. Para algunos pacientes, estas reacciones inmunitarias pueden ser molestas, pero para otros, las reacciones inmunes tales como erupción o diarrea pueden dar como resultado la incapacidad de continuar el tratamiento. Aunque la fuerza conductora detrás de estas reacciones inmunes no se ha aclarado por completo hasta el momento, estas reacciones inmunes están probablemente relacionadas con infiltrados inmunitarios.

Los inhibidores de quinasas Janus o de quinasas relacionadas se investigan ampliamente y diversas publicaciones describen clases de compuestos eficaces. Por ejemplo, en los documentos WO 99/65909, US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; y WO 01/42246 se indican algunos inhibidores. En los documentos WO 2004/72063 y WO 99/62908 se indican pirroles y otros compuestos sustituidos con heteroarilo. El documento WO2006/127587 desvela pirrolopiridinas útiles como inhibidores de proteínas quinasas. El documento WO2006/096270 desvela pirrolopirimidinas útiles como inhibidores de proteínas quinasas. El documento WO2005/013986 desvela derivados de piridilpirrol activos como inhibidores de quinasas. El documento US2005/153989 desvela derivados de pirrolopirimidina y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades. El documento WO02/00661 desvela compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina como agentes inmunosupresores.

Por tanto, continuamente se requieren nuevos agentes o mejorados que inhiban quinasas, tales como quinasa Janus, que actúen como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad de Alzheimer), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eccema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, de leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, erupción cutánea, dermatitis por contacto o diarrea) producidas por otros agentes terapéuticos, por nombrar algunas. Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se dirigen hacia estos métodos y otras finalidades.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona el uso de un compuesto, que es 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de policitemia vera (PV).

Descripción detallada

La presente solicitud describe, entre otros, compuestos que modulan la actividad de uno o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión o la actividad de JAK.

Con este fin, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, que es 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de policitemia vera (PV).

El compuesto 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y las formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son referidas en lo sucesivo como "compuestos de la invención"

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada uno y cada subcombinación individual de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende específicamente desvelar individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que, para más claridad, se describen en el contexto de las realizaciones separadas, también pueden proporcionarse junto con una realización individual. Por el contrario, para mayor brevedad, diversas características de la invención que se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión. Se pretende específicamente que cada sustituyente de unión incluya tanto la forma antecedente como precedente del sustituyente de unión. Por ejemplo, -NR(CR'R')_n- incluye tanto NR(CR'R')_n como -(CR'R')_nNR-. Cuando la estructura requiera claramente un grupo de unión, se entenderá que las variables de Markush enumeradas para este grupo son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo Markush para esta variable enumera "alquilo" o "arilo" después se entenderá que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo de unión o un grupo arileno, respectivamente.

La expresión "n miembros" en la que n es un número entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquilo de unión se denomina en el presente documento como "alquileo".

Como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. Un grupo alqueno de unión se denomina en el presente documento como "alqueno".

Como se usa en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo y similares. Un grupo alquino de unión se denomina en el presente documento como "alquino".

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

Como se usa en el presente documento, "halosulfanilo" se refiere a un grupo azufre que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los ejemplos de grupos halosulfanilo incluyen grupos pentahalosulfanilo, tales como SF₅.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un grupo arilo de unión se denomina en el presente documento como "arileno".

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) y espirociclos. Los átomos de carbono que forman

un anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación de anillos que incluya un átomo de formación de anillos del anillo aromático condensado. Un grupo cicloalquilo de unión se denomina en el presente documento como "cicloalquileno".

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos de formación de anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo de unión se denomina en el presente documento como "heteroarileno".

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos ciclados de alquilo, alqueno y alquino, en los que uno o más de los átomos de formación de anillos se reemplazan por un heteroátomo, tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), así como espirociclos. Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, iso-tiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Además, se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo puede unirse a través de un átomo de formación de anillo o un heteroátomo de formación de anillos. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo de formación de anillos que incluya un átomo de formación de anillos del anillo aromático condensado. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos de formación de anillos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles o triples enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles o triples enlaces. Un grupo heterocicloalquilo de unión se denomina en el presente documento como "heterocicloalquileno".

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a NH_2 .

Como se usa en el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Como se usa en el presente documento, "hidroxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con ciano. El

carbono del grupo ciano típicamente no se cuenta si un carbono precede el término. Por ejemplo, cianometilo en el presente documento se considera que es un grupo cianoalquilo C₁.

5 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, se incluyen a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse de forma ópticamente activa o racémica. En la técnica se conocen procedimientos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como mediante resolución de mezclas racémicas y mediante síntesis estereoselectiva. 10 También están presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, C=N dobles enlaces, y similares en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

15 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento ejemplar incluye recristalización fraccional usando un ácido de resolución quirál que es un ácido orgánico de formación de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los procedimientos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares. 20 25

La resolución de mezclas racémicas también puede realizarse mediante elución sobre una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolvente de elución adecuado puede determinarse por un experto en la técnica.

30 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas se obtienen a partir del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada. 35 40

Los compuestos de la invención incluyen adicionales hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

45 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

50 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislados" se refiere a que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, o al menos aproximadamente el 99% en peso del compuesto de la invención, o un sal del mismo. Son habituales en la técnica procedimientos para aislar los compuestos y sus sales. 55

60 Las expresiones "temperatura ambiental" y "temperatura ambiente", como se usan en el presente documento, se entienden en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de la reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se realiza, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

65 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, adecuado con una relación razonable beneficio/riesgo.

La presente invención también incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de policitemia vera. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el precursor se modifica convirtiendo un resto ácido o de base existente en su forma salina. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (MeCN). Se observan listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Como se usa en el presente documento, "profármacos" se refiere a cualquier vehículo unido covalentemente que libere el fármaco precursor activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal forma que las modificaciones se escindan, en una manipulación de rutina o *in vivo*, para dar los precursores. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo se unen a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos amina funcionales en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se analiza en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

30 Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquier número de rutas sintéticas posible.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden realizarse en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactante), los intermedios o productos a las temperaturas en las que las reacciones se realizan, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada puede realizarse en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por un experto en la técnica.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede observarse, por ejemplo, en T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia por infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

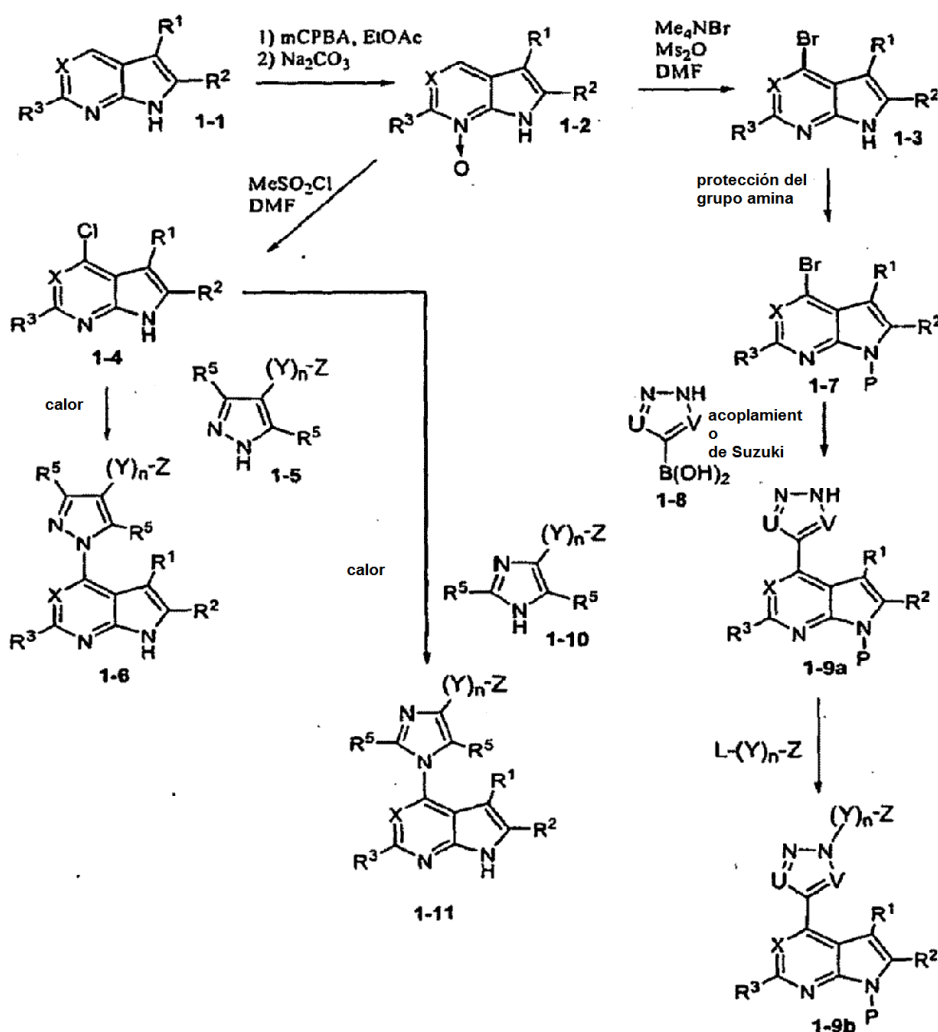
Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con numerosas rutas preparatorias conocidas en la bibliografía. Se proporcionan procedimientos sintéticos ejemplares para preparar compuestos de la invención en los Esquemas que se muestran a continuación.

Como se muestra en el Esquema 1, los núcleos **1-9** y **1-6** que contienen pirazol pueden sintetizarse partiendo de pirrolo[2,3-b]piridina o pirrolo[2,3-b]pirimidina **1-1**. El compuesto **1-1** puede convertirse en una especie activa, tal como un análogo de N-óxido (**1-2**) usando un oxidante, tal como m-CPBA. El N-óxido **1-2** puede halogenarse con un agente de halogenación, tal como una combinación de bromuro de tetrametilamonio y anhídrido metanosulfónico para formar un compuesto 4-halo **1-3**, tal como un compuesto 4-bromo mientras que el N-óxido se reduce al mismo tiempo. El grupo amina del compuesto **1-3** puede protegerse mediante un grupo protector de amina

adecuado para proporcionar el compuesto protegido 1-7, que posteriormente se somete a un acoplamiento de Suzuki con un ácido bórico 1-8 para proporcionar los núcleos 1-9a que contienen pirazol que pueden reaccionar adicionalmente con el reactivo L-(Y)_n-Z (en el que L es un grupo saliente) para dar los compuestos de la invención 1-9b. Como alternativa, el N-óxido 1-2 puede halogenarse con un agente de halogenación, tal como MeSO₂Cl para formar un compuesto 4-halo 1-4, tal como un compuesto 4-cloro mientras que el N-óxido se reduce al mismo tiempo. El compuesto 4-halo 1-4 puede acoplarse a un compuesto de pirazol sustituido con bromo 1-5 en las condiciones adecuadas, tales como calentamiento para proporcionar el núcleo que contiene pirazol 1-6, que puede contener algunos grupos funcionales, tales como bromo o ciano adecuados para la modificación química adicional.

De forma análoga, un núcleo de imidazol 1-11 puede sintetizarse acoplado el compuesto 4-halo 1-4 en un derivado de imidazol 1-10 en las condiciones adecuadas, tales como calentamiento para proporcionar el núcleo que contiene imidazol 1-11, que puede contener algunos grupos funcionales, tales como bromo o ciano adecuados para la modificación química adicional.

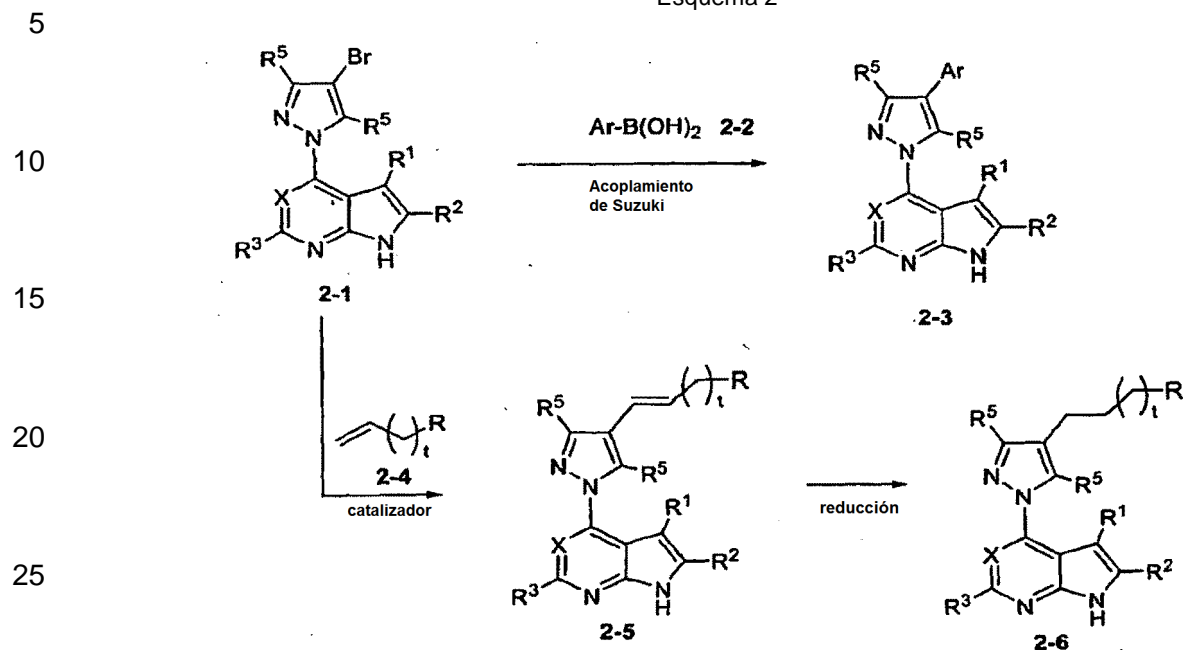
Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 2, los núcleos 2-3, 2-5 y 2-6 que contienen pirazol pueden sintetizarse partiendo de un derivado de pirazol sustituido con bromo 2-1 (un compuesto 1-6 en el Esquema 1 en el que uno de R⁵ es Br). El derivado de pirazol sustituido con bromo 2-1 puede acoplarse a una especie aromática que contiene boro, tal como un ácido bórico aromático 2-2 usando acoplamiento de Suzuki, en el que Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, arilo, CN, nitro, alcoxi, etc. Como alternativa, puede obtenerse un compuesto que contiene alqueno o alquino, tal como un compuesto que contiene alqueno 2-5 por acoplamiento del derivado de pirazol sustituido con bromo 2-1 a un compuesto insaturado, tal como un alqueno 2-4 en presencia de un catalizador de metal, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paldio (II) en el que t puede ser 0, 1, 2 y similares; y R puede ser un sustituyente, tal como alquilo,

arilo, CN, nitro, alcoxi, etc. El grupo alqueno del compuesto 2-5 puede reducirse mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto correspondiente 2-6.

Esquema 2



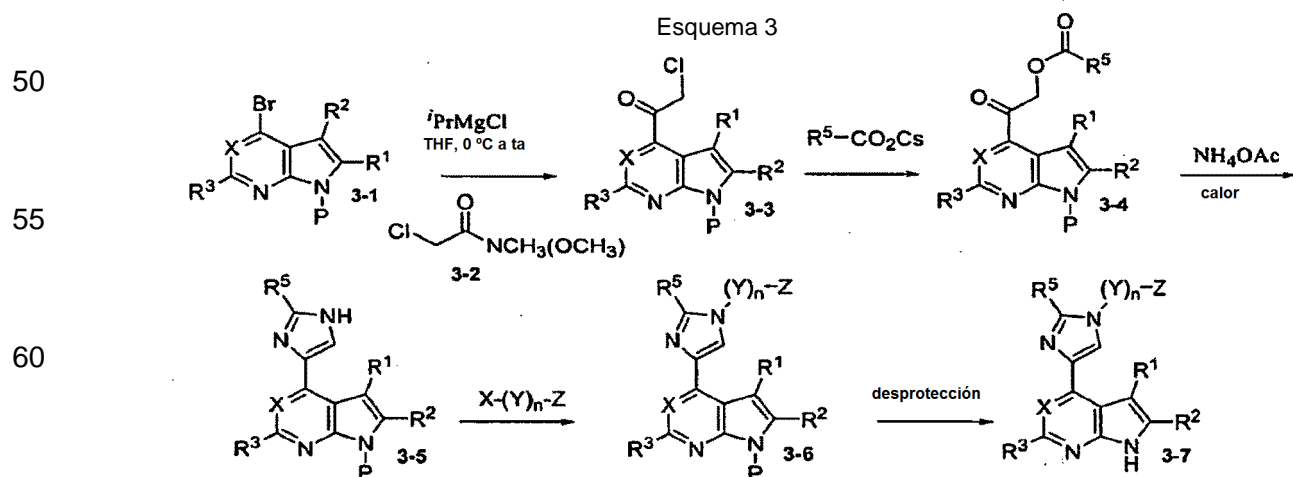
30

35

40

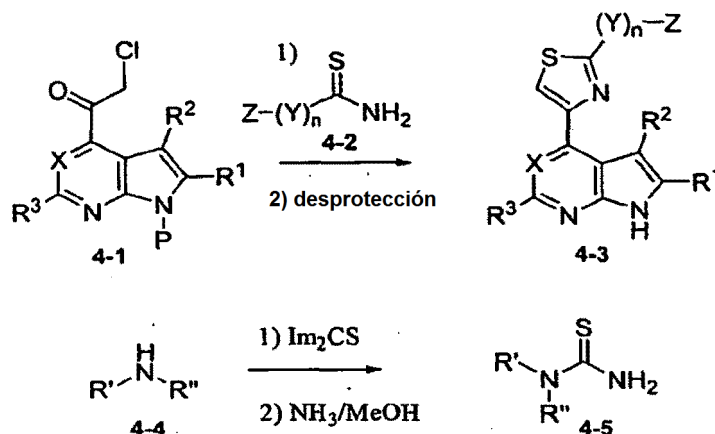
45

Como se muestra en el Esquema 3, los núcleos que contienen imidazol 3-7 pueden sintetizarse partiendo de una 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina N-protegida o una 4-bromo-pirrolo[2,3-b]pirimidina N-protegida 3-1 en la que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como {[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} (SEM). El compuesto 3-1 puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard, tal como cloruro de isopropil magnesio para generar un anión aromático a través de intercambio iónico. La adición posterior de un compuesto que contiene cloroacetilo, tal como 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida 3-2 al anión proporcionará típicamente el derivado de cloroacetilo 3-3. El derivado 3-3 puede hacerse reaccionar con una sal de ácido orgánico, tal como una sal de cesio R⁵CO₂Cs para proporcionar un compuesto 3-4. En presencia de una fuente de amoníaco adecuada, tal como acetato amónico, el compuesto 3-4 puede reaccionar con amoníaco en las condiciones adecuadas, tales como a una alta temperatura para formar el anillo de imidazol del compuesto 3-5. El nitrógeno libre de amina del derivado de imidazol 3-5 puede experimentar una modificación adicional, tal como reaccionar con un compuesto X-(Y)_n-Z, en el que X es un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo a fin de proporcionar el compuesto 3-6. El grupo protector del compuesto 3-6 puede eliminarse mediante un procedimiento apropiado de acuerdo con la naturaleza del grupo protector para producir el compuesto 3-7. Debe apreciarse que si hay grupos funcionales presentes en el grupo R, R⁵ y -(Y)_n-Z, puede realizarse una modificación adicional. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse adicionalmente para dar un alcohol, que, a su vez, puede modificarse adicionalmente. Un experto en la técnica reconocerá modificaciones apropiadas adicionales.



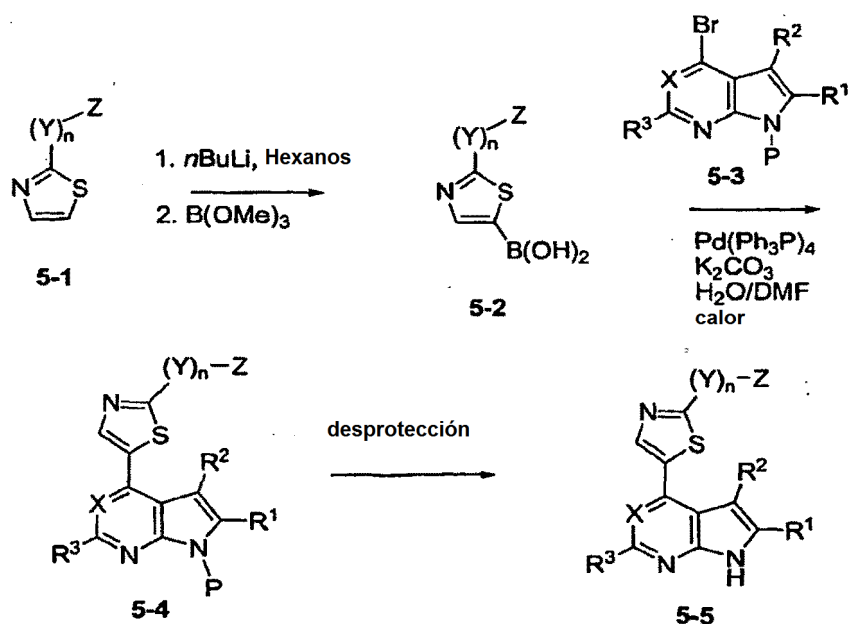
Como se muestra en el Esquema 4, los núcleos que contienen tiazol **4-3** pueden sintetizarse partiendo de un derivado de cloro-acetilo N-protegido **4-1** en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM. El compuesto **4-1** puede hacerse reaccionar con una tioamida **4-2** para formar el anillo tiazol seguido de desprotección del nitrógeno de amina del anillo pirrol mediante la eliminación del grupo P para proporcionar el compuesto **4-3**. Pueden fabricarse diversas tioureas **4-5** (equivalentes al compuesto **4-2** en el que $-(Y)_n-Z$ es $NR'R''$; y R' y R'' son H, alquilo, arilo o similares; o R' y R'' junto con el átomo del N al que están unidos forman un heterocicloalquilo) útiles en la preparación de los compuestos de tiazol **4-3** a partir de las aminas secundarias **4-4**. Una amina secundaria **4-4** puede hacerse reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol; y el intermedio resultante puede hacerse reaccionar adicionalmente con amoniaco para proporcionar una tiourea **4-5**.

Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 5, los núcleos que contienen tiazol **5-5** pueden sintetizarse partiendo de un compuesto de tiazol **5-1**. El compuesto **5-1** puede hacerse reaccionar con un alquilo metálico, tal como n-butilo litio a través de intercambio iónico para generar un anión aromático *in situ*. La posterior adición de trimetil éster del ácido bórico seguido de hidrólisis proporcionará típicamente el ácido bórico **5-2**. El ácido bórico **5-2** puede experimentar acoplamiento de Suzuki con una 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina N-protegida o una 4-bromo-pirrolo[2,3-b]pirimidina N-protegida **5-3** en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM. El grupo protector P del producto de acoplamiento **5-4** puede eliminarse mediante un procedimiento apropiado de acuerdo con la naturaleza del grupo protector para producir el compuesto de la invención **5-5**.

Esquema 5



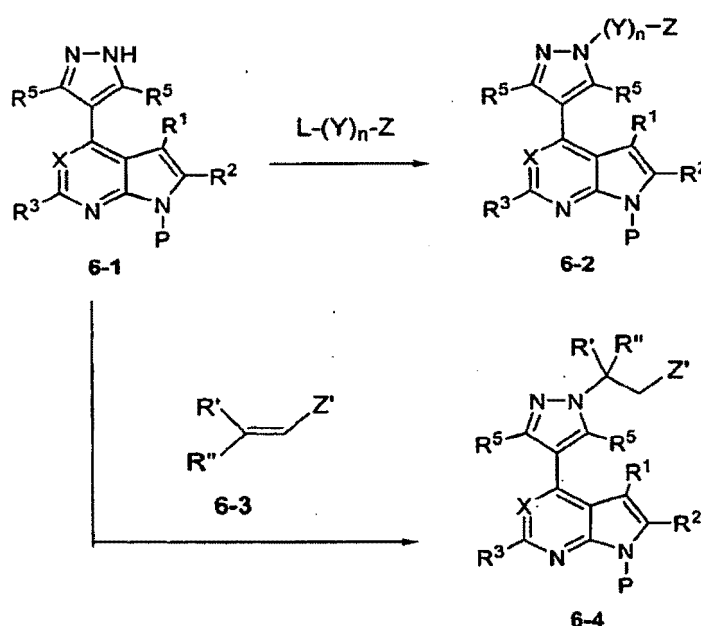
Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos que contienen pirazol **6-1** pueden modificarse adicionalmente mediante la sustitución en el grupo pirazol NH con reactivos apropiados. Por ejemplo, un compuesto

6-1 en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM puede hacerse reaccionar con L-(Y)_n-Z, en el que L representa un grupo saliente, tal como halo, triflato o similares para proporcionar el compuesto 6-2 en condiciones básicas. Si hay varios grupos funcionales presentes en el grupo Y y/o Z, puede realizarse una modificación adicional. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse para dar un alcohol. Un experto en la técnica reconocerá las modificaciones adicionales, cuando sea apropiado.

Además, el compuesto 6-1 puede hacerse reaccionar con alqueno 6-3 (en el que R' y R'' pueden ser H, alquilo, cicloalquilo y similares; y Z' puede ser un grupo aceptor de electrones, tal como un éster o CN) para proporcionar el compuesto 6-4. Además, la sustitución puede hacerse sobre el alqueno 6-3 en la posición alfa (alfa con respecto a Z') para generar un derivado sustituido del producto, 6-4 (véase, por ejemplo, Ejemplo 68).

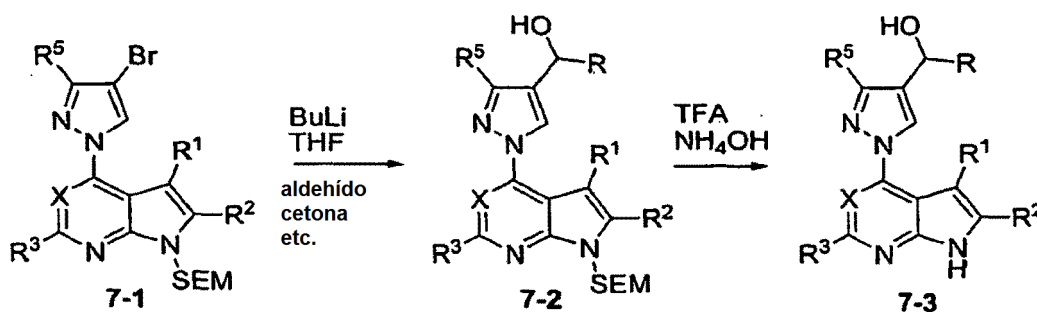
Los compuestos 6-2 y 6-4 pueden desprotegerse mediante procedimientos apropiados de acuerdo con la naturaleza del grupo protector usado para proporcionar su homólogo desprotegido correspondiente.

Esquema 6



Como se muestra en el Esquema 7, los compuestos que contienen bromo pirazol 7-1 pueden modificarse adicionalmente mediante metalación con reactivos, tales como butil litio y reacción con electrófilos, tales como aldehídos para dar los compuestos que contienen alcohol 7-2 que pueden desprotegerse para producir compuestos de la invención que tienen la fórmula 7-3. Un experto en la técnica reconocerá las modificaciones adicionales, cuando sea apropiado.

Esquema 7



Como se muestra en el Esquema 8, los compuestos que contienen pirazol 8-4 y 8-5 pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de bromo N-prottegido 8-1 con hidrazina en un disolvente apropiado, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar el intermedio hidrazina 8-2. El intermedio de hidrazina 8-2 se hace reaccionar con un 1,3-bis-aldehído apropiadamente sustituido, tal como 8-3 para dar el compuesto que contiene pirazol 8-4. Si

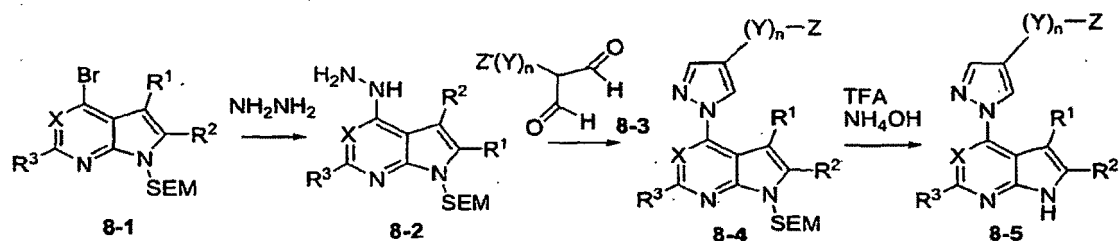
hay varios grupos funcionales presentes en el grupo Y y/o Z, puede realizarse una modificación adicional. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse para dar un alcohol. Un experto en la técnica reconocerá modificaciones potenciales adicionales.

5

Esquema 8

10

15



Como se muestra en el Esquema 9, el compuesto de 1,2,4-oxadiazol **9-6** puede prepararse a partir el compuesto de bromo N-prottegido **9-1** por tratamiento con cianuro de zinc en DMF en presencia de un catalizador, tal como bis(tributil)paladio para dar el compuesto de ciano N-prottegido **9-2**. El compuesto de N-hidroxi carboximidamida **9-3** puede prepararse calentando el compuesto de ciano N-prottegido **9-2** con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado, tal como etanol y una base, tal como carbonato potásico a una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. El compuesto de 1,2,4-oxadiazol N-prottegido puede prepararse tratando el compuesto de N-hidroxi carboximidamida **9-3** con un compuesto de cloruro de ácido apropiadamente sustituido **9-4** en un disolvente, tal como piridina a una temperatura suficiente para completar el cierre del anillo. Si hay varios grupos funcionales presentes en el grupo Y y/o Z, puede realizarse una modificación adicional. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse para dar un alcohol. Un experto en la técnica reconocerá modificaciones adicionales cuando sea apropiado.

30

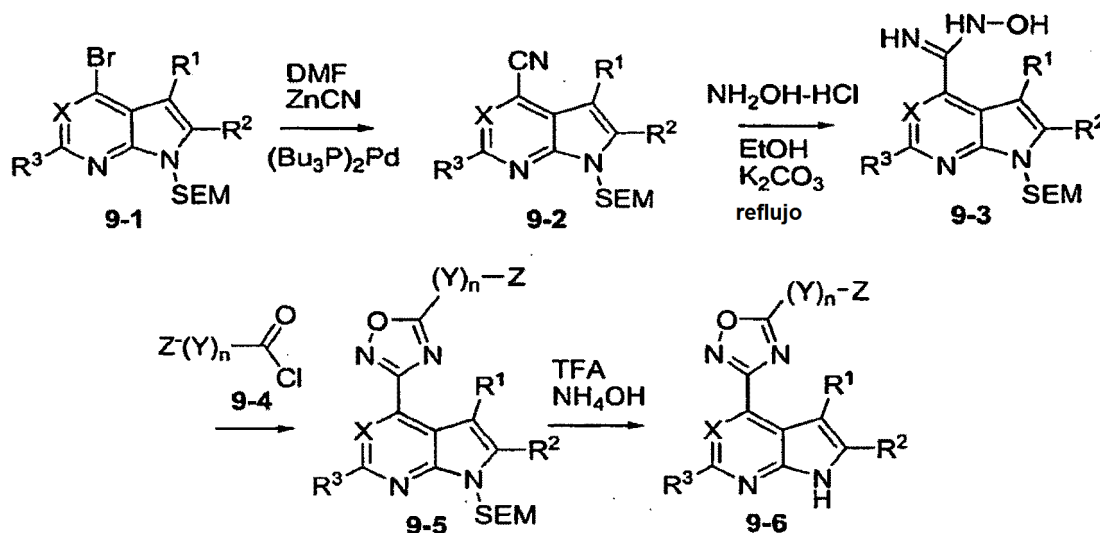
Esquema 9

35

40

45

50



55

60

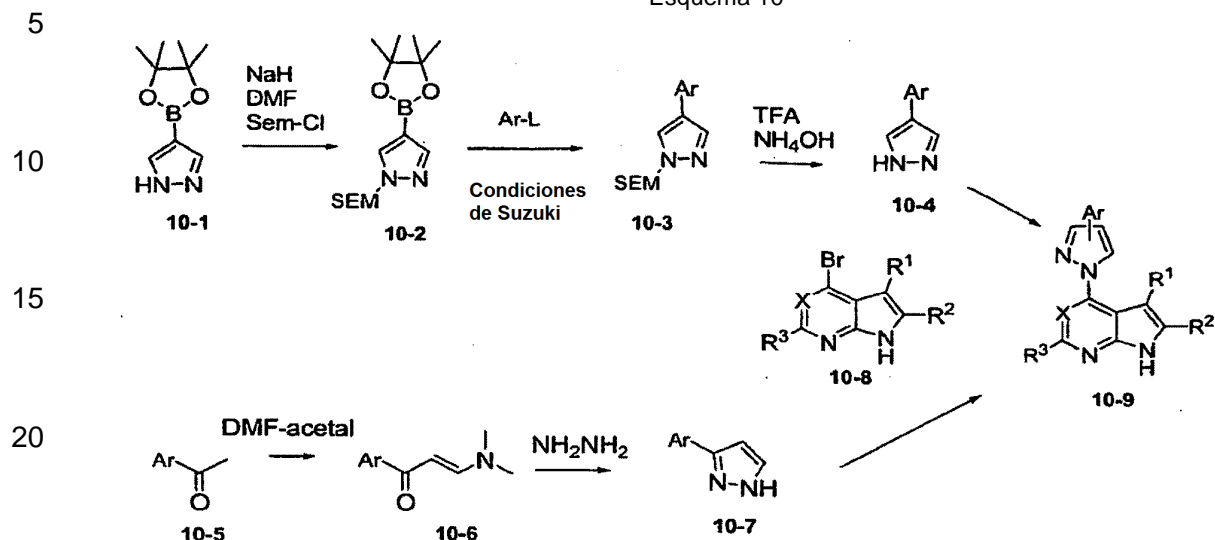
Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de 3- y 4-arilpirazolo **10-9** pueden prepararse por reacción del respectivo compuesto de 3-arilpirazolo **10-4** o el compuesto 4-aril pirazolo **10-7** con un compuesto de bromo sustituido apropiadamente **10-8**, como se ha descrito previamente. El compuesto de 3-aril pirazolo **10-4** puede prepararse haciendo reaccionar un grupo arilo sustituido apropiadamente que contiene un halógeno, tal como bromo o un triflato con el compuesto de ácido borónico N-prottegido o éster pirazol del ácido borónico **10-2** en condiciones similares a Suzuki conocidas en la bibliografía. El grupo N-protector de **10-3** puede eliminarse mediante las condiciones que se han descrito previamente y se conocen en la bibliografía para eliminar grupos, tales como SEM.

65

Los compuestos de 4-arilpirazolo **10-7** pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de acetofenona apropiadamente sustituido **10-5** con DMF acetal en DMF a temperaturas elevadas para dar el

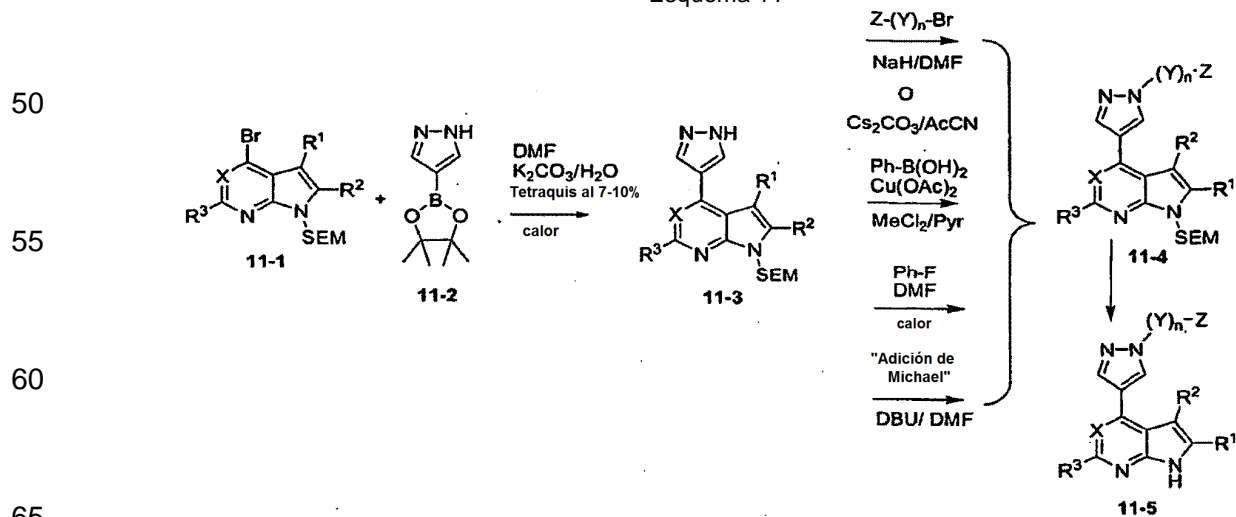
compuesto de dimetilamino **10-6**. Los compuestos de 4-arilpirazolo **10-7** pueden prepararse tratando el compuesto de dimetilamino **10-6** con hidrazina en un disolvente, tal como etanol.

Esquema 10



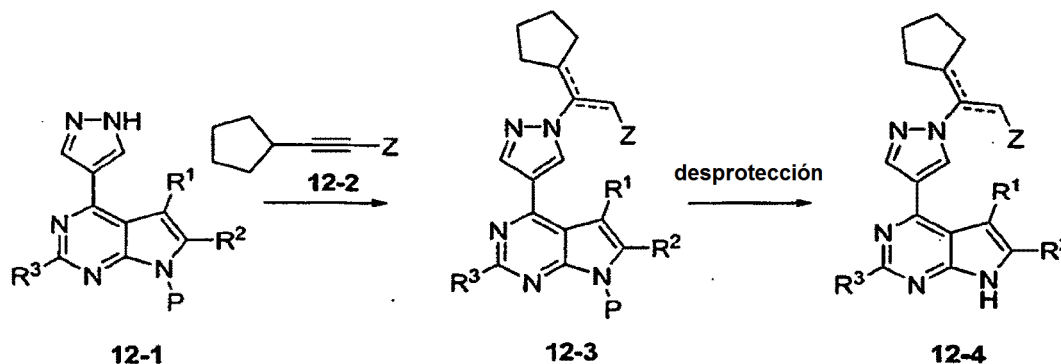
Como se muestra en el Esquema 11, el compuesto de pirazol sustituido **11-5** puede prepararse mediante una diversidad de procedimientos, tales como eliminando el grupo protector, por ejemplo, SEM del compuesto **11-4** en las condiciones que se han descrito previamente. Por ejemplo, el compuesto pirazol N-protogado sustituido **11-4** puede prepararse por reacción del compuesto intermedio de pirazol N-protgado **11-3** con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, haluro de bencilo, sulfonatos de alquilo, por ejemplo, mesilato o tosilato, u otro grupo saliente adecuado L, en un disolvente apropiado tal como MeCN, DMF o tetrahidrofurano (THF), en presencia de una base, tal como un hidruo sódico o carbonato de cesio. El N-aril pirazol **11-4** (en el que Y es aromático) puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio pirazol **11-3** con un ácido aril borónico apropiadamente sustituido en un disolvente, tal como diclorometano (DCM) con acetato de cobre y piridina. Como alternativa, el N-aril pirazol **11-4** (en el que Y es aromático) puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio pirazol **11-3** con un fluoruro de arilo apropiadamente sustituido en un disolvente, tal como DMF a temperatura elevada. O, los compuestos de pirazol sustituidos **11-4** (en los que Z es un grupo, tal como nitrilo o éster e Y es al menos dos carbonos) pueden prepararse mediante la reacción del intermedio pirazol **11-3** con un acrilato apropiadamente sustituido, acrilonitrilo u otros aceptores similares al de Michael en un disolvente, tal como DMF en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina (TEA) y a una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. Si hay varios grupos funcionales presentes en el grupo Y y/o Z, puede realizarse una modificación adicional. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse para dar un alcohol. Un experto en la técnica reconocerá las modificaciones adicionales, si son apropiadas.

Esquema 11



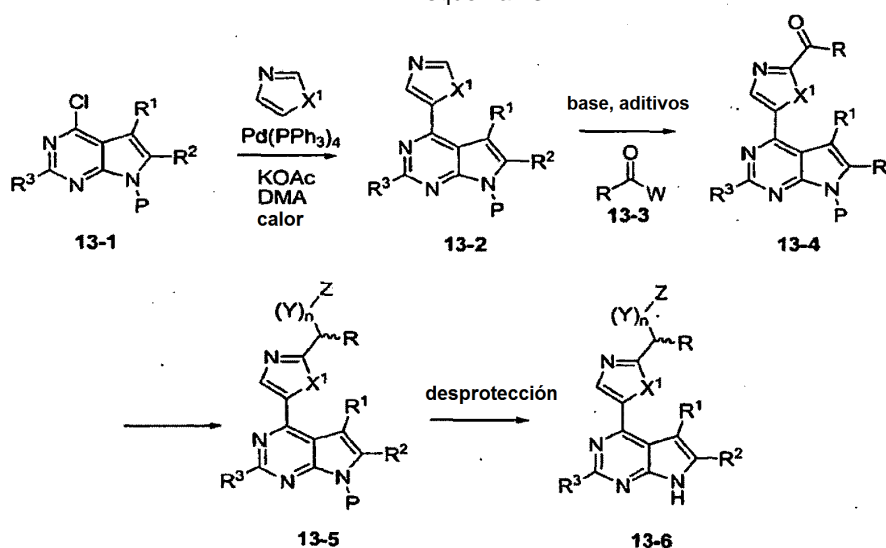
Como se muestra en el Esquema 12, el pirazol **12-1** en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM puede hacerse reaccionar con un aceptor conjugado que contiene alquino, tal como **12-2**, en el que Z es un grupo aceptor de electrones (por ejemplo, -CN) opcionalmente en presencia de una base (DBU o K_2CO_3 y similares) en un disolvente, tal como DMF o MeCN para periodos de tiempo variables para proporcionar los aductos que contienen olefinas **12-3**. Los compuestos representados por la fórmula **12-3** pueden desprotegerse mediante procedimientos apropiados de acuerdo con la naturaleza del grupo protector usado para proporcionar compuestos de la invención **12-4**.

Esquema 12



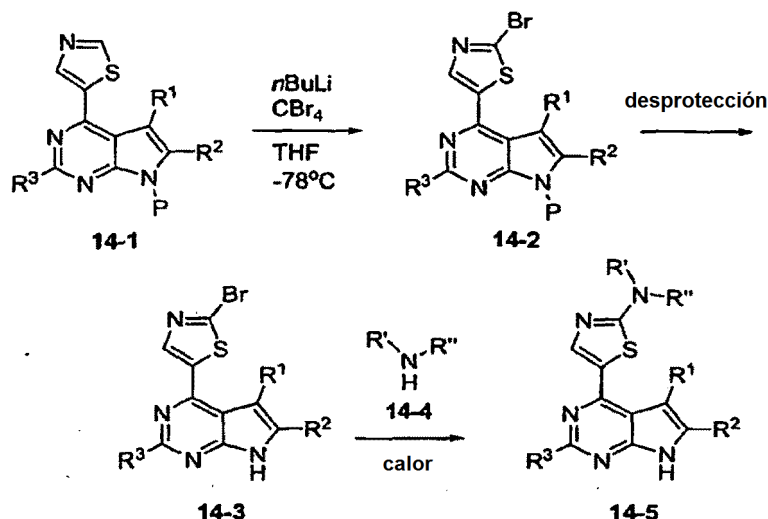
Como se muestra en el Esquema 13, los compuestos que contienen oxazol o tiazol **13-6** pueden prepararse partiendo de la 4-cloro-pirrolo[2,3-b]pirimidina N-protegida **13-1** en la que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM. Los productos que contienen oxazol o tiazol de fórmula **13-2** pueden prepararse mediante acoplamiento catalizado por paladio de **13-1** con oxazol o tiazol. El compuesto **13-2** puede hacerse reaccionar con un alquilo de metal, tal como n-butil litio para generar el anión aromático *in situ* al que se le puede añadir a bajas temperaturas (preferentemente entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$) los derivados de ácidos carboxílicos **13-3** (en los que $W = N(\text{Me})(\text{OMe})$ cuando $X^1 = \text{S}$; y $W = \text{Cl}$ cuando $X^1 = \text{O}$), en presencia de otros aditivos, tales como cloruro de cinc y yoduro de cobre (I) cuando $X^1 = \text{O}$, en un disolvente adecuado, tal como THF para generar una diversidad de cetonas **13-4**. Las cetonas **13-4** pueden usarse para reaccionar con una diversidad de reactivos, tales como (cianometil)fosfonato de dietilo o fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como terc-butóxido potásico seguido de reducción (incluyendo hidrogenación o una reducción de conjugados catalizados por hidruro de cobre), o con reactivos, tales como isocianuro de tosilmetilo para proporcionar los productos de fórmula **13-5** en los que Z es un grupo aceptor de electrones, tal como éster o -CN. Si hay grupos funcionales presentes en el grupo R o incluidos por el grupo Z, puede realizarse una modificación adicional, y dichas modificaciones apropiadas adicionales se reconocerán por un experto en la técnica. Los compuestos **13-5** pueden desprotegerse mediante procedimientos apropiados de acuerdo con la naturaleza del grupo protector usado para proporcionar sus homólogos desprotegidos correspondientes **13-6**.

Esquema 13



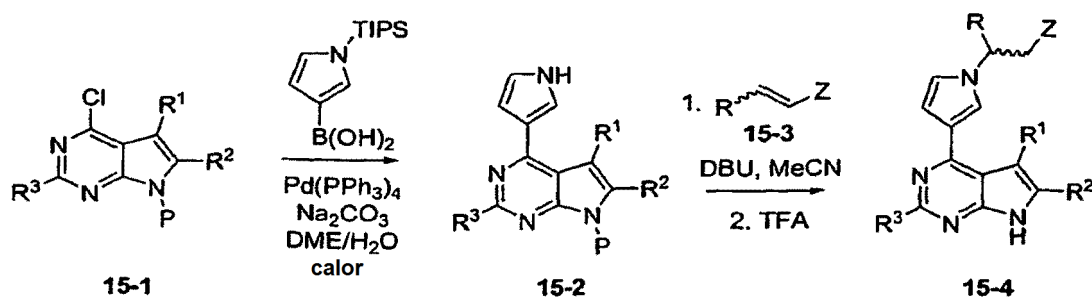
Como se muestra en el Esquema 14, los núcleos que contienen aminotiazol **14-5** pueden sintetizarse partiendo del núcleo que contiene tiazol **14-1** en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM. El compuesto **14-1** puede tratarse con un alquilo metálico, tal como n-butilio litio para generar el anión aromático *in situ* al que se puede añadir una fuente adecuada de halógeno electrófilo, tal como tetrabromuro de carbono para proporcionar el derivado halogenado **14-2**. El grupo protector P de **14-2** puede eliminarse mediante un procedimiento apropiado de acuerdo con la naturaleza del grupo protector para producir el producto **14-3**. El compuesto **14-3** puede hacerse reaccionar con las aminas **14-4** a temperaturas elevadas en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar el compuesto de la invención, **14-5**.

Esquema 14



Como se muestra en el Esquema 15, los núcleos que contienen pirrol **15-4** pueden sintetizarse partiendo de 4-cloropirrolo[2,3-b]pirimidina N-protegida **15-1**, en la que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como DEM (dietoximetilo). El compuesto **15-1** puede hacerse reaccionar con ácido 1-(trisopropilsilil)pirrol-3-borónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki para proporcionar el núcleo desprotegido con pirrol simultáneamente **15-2**. Los compuestos que contienen pirrol **15-2** pueden hacerse reaccionar con alquenos **15-3** que contienen un grupo aceptor de electrones Z (tal como -CN) en presencia de una base apropiada (tal como DBU) a diversas temperaturas (por ejemplo, entre temperatura ambiente y 40 °C) seguido de una etapa de desprotección *in situ* o por separado que es adecuada para el grupo protector seleccionado para proporcionar compuestos de la invención **15-4**.

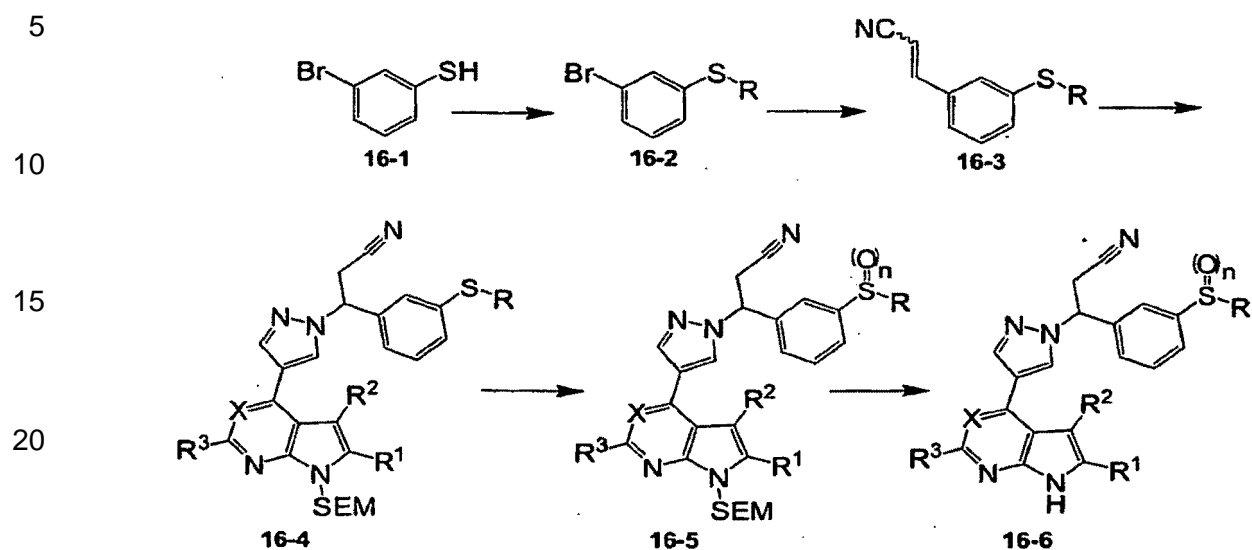
Esquema 15



Como se muestra en el Esquema 16, puede prepararse un compuesto de pirazol sustituido que contiene una funcionalidad de sulfona o sulfóxido como en el **16-6** por una diversidad de procedimientos, tales como partiendo de un bromo tiofenil éter apropiadamente sustituido **16-2**. El tioéter **16-2** puede prepararse fácilmente mediante alquilación del tiofenol **16-1** con un haluro de alquilo, mesilato o similar usando una base, tal como DBU, carbonato potásico o hidruro sódico. El cinnamilo nitrilo **16-3** puede prepararse mediante química de Heck y similares, usando acetato de paladio y trifenilfosfina en DMF a una temperatura apropiada con acrilonitrilo. El intermedio protegido SEM **16-4** puede prepararse mediante procedimientos que se han descrito previamente para realizar la adición de Michael del núcleo pirazol a un nitrilo α - β -insaturado apropiadamente sustituido como **16-3**. El sulfóxido **16-5**, en el que n = 1, y la sulfona **16-5**, en la que n = 2, pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía para la oxidación del tioéter **16-4**, tal como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) en DCM. Los compuestos finales **16-6**, en los que n = 0, 1 ó 2, pueden separarse mediante procedimientos que se han descrito previamente para la eliminación del grupo protector SEM. Como alternativa, la oxidación del azufre puede realizarse

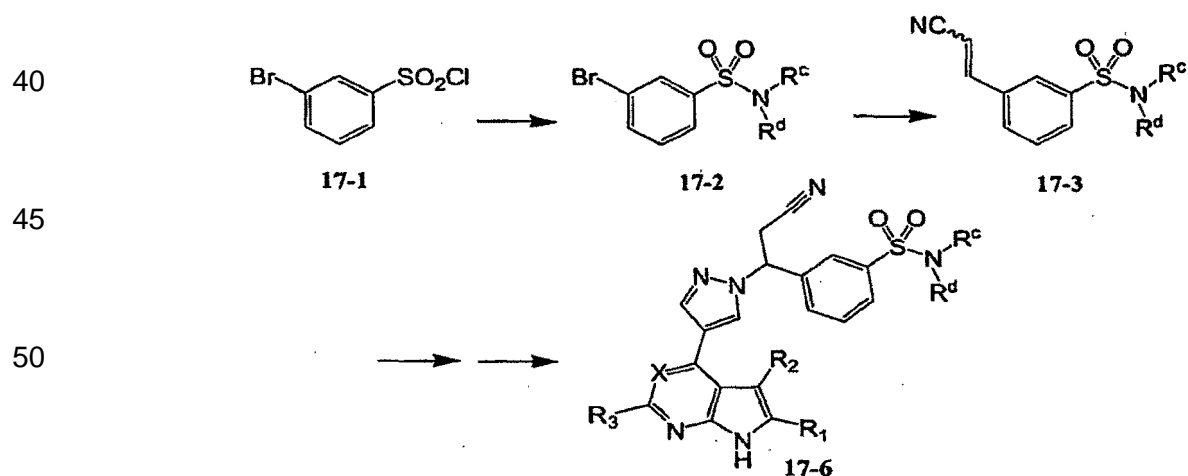
en los compuestos **16-2** o **16-3** dependiendo de la compatibilidad de la sustitución en el esquema sintético.

Esquema 16



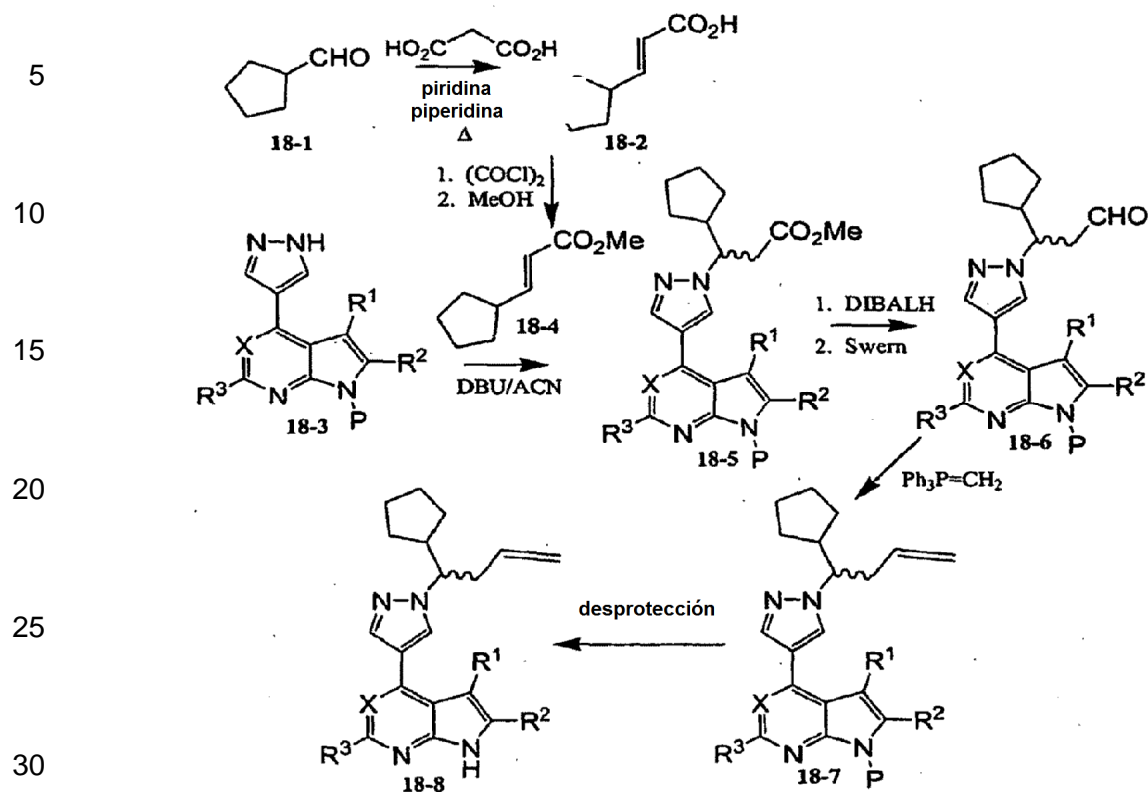
Además, como se muestra en el Esquema 17, los compuestos de pirazol sustituidos que contienen una funcionalidad sulfonamida, tales como **17-6** pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos. Por ejemplo, se puede comenzar con una bromo fenil sulfonamida apropiadamente sustituida **17-2**, en la que R^c y R^d son los sustituyentes adecuados. Un compuesto **17-2** puede prepararse fácilmente por reacción del cloruro de bromo fenil sulfonilo **17-1** y una amina apropiadamente sustituida, tal como una anilina, o una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado, tal como DCM, THF o piridina. El cinnamil nitrilo **17-3** puede prepararse por química de Heck o similar, usando acetato de paladio y trifenilfosfina en DMF a una temperatura apropiada con acrilonitrilo. Los compuestos finales **17-6** en los que R^c y R^d son parte del grupo funcional de sulfonamida pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 16 partiendo del cinnamil nitrilo **17-3**.

Esquema 17



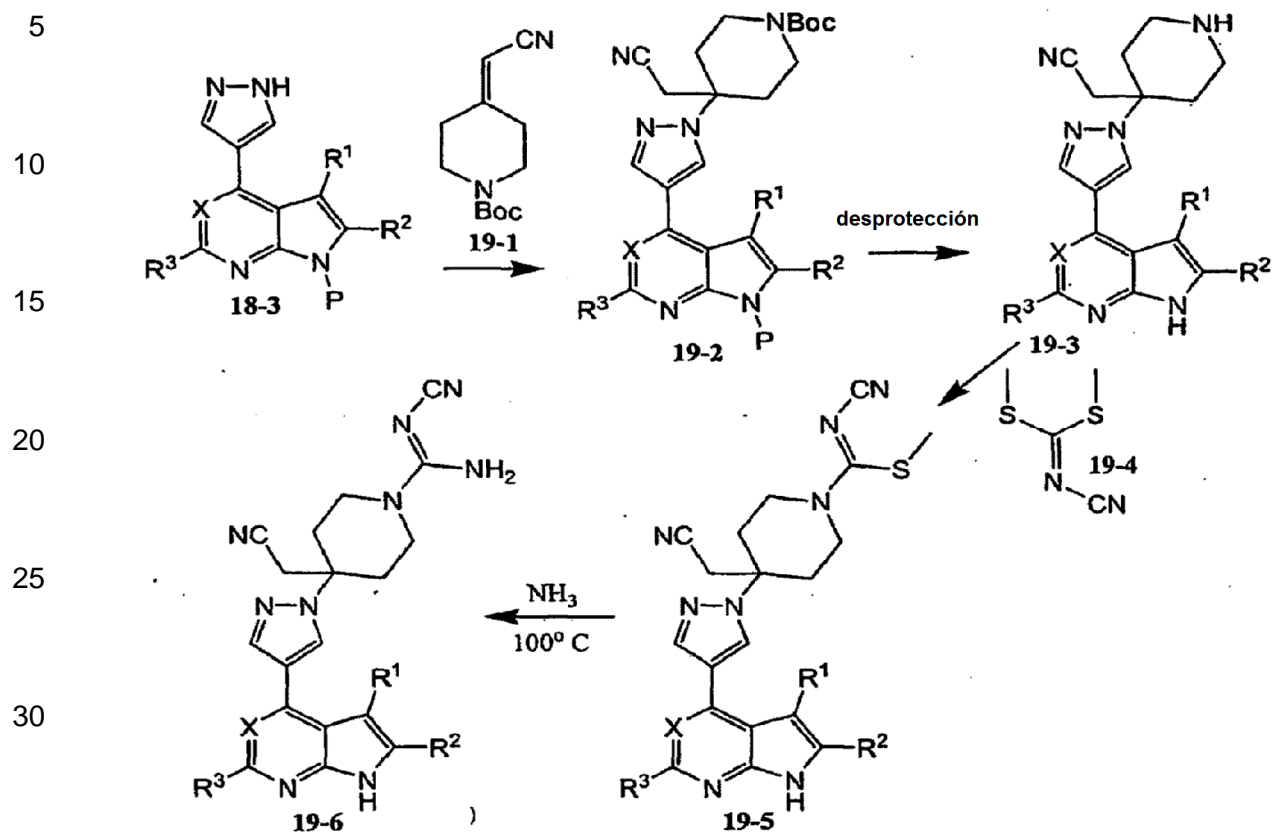
Además, como se muestra en el Esquema 18, pueden prepararse compuestos de pirazol sustituidos que contienen una funcionalidad alfa-alil ciclopentilmetileno, tales como **18-8**, por ejemplo, haciendo reaccionar un pirazol **18-3**, en el que P es un grupo protector de amina adecuado, tal como SEM y X es N o C, con un éster ciclopentilacrilato **18-4** para formar el éster **18-5**. Después, el éster **18-5** puede reducirse para dar el aldehído correspondiente, **18-6**, por ejemplo, mediante el procedimiento de reducción de dos etapas para dar el alcohol y la oxidación selectiva del intermedio alcohol para dar el aldehído, por ejemplo, a través de la oxidación Swern. Después, el aldehído, **18-6**, puede convertirse en la olefina correspondiente, **18-7**, por ejemplo por reacción con un reactivo de Wittig. Después, la olefina **18-7**, puede desprotegerse, como se ha descrito anteriormente, para producir el compuesto de fórmula **18-7**. El intermedio, **18-4**, puede prepararse, por ejemplo como se muestra en el Esquema 18, partiendo con ciclopentilaldehído.

Esquema 18



Además, como se muestra en el Esquema 19, el derivado de cianoguanidina **19-6** puede prepararse partiendo de compuestos sustituidos con pirazol, tales como pirazol **18-3**, en el que P es un grupo protector adecuado, tal como SEM y X es N o C. Un compuesto **18-3** puede, por ejemplo, reaccionar con la olefina **19-1**, preparada por la reacción de Horner-Wadsworth Emmons de la piperidona Boc-prottegida correspondiente, en presencia de un catalizador básico adecuado, en un disolvente adecuado, para formar **19-2**. El intermedio **19-2** se desprotege usando una reacción de desprotección adecuada, para proporcionar el compuesto amina **19-3**, que después reacciona selectivamente con un reactivo de cianoimidocarbonato, tal como **19-4**, en un disolvente polar a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 20 °C para dar un cianoimidocarbamato, tal como **19-5**, que después puede reaccionar con cualquiera de una diversidad de aminas a temperatura elevada para dar el producto **19-6**.

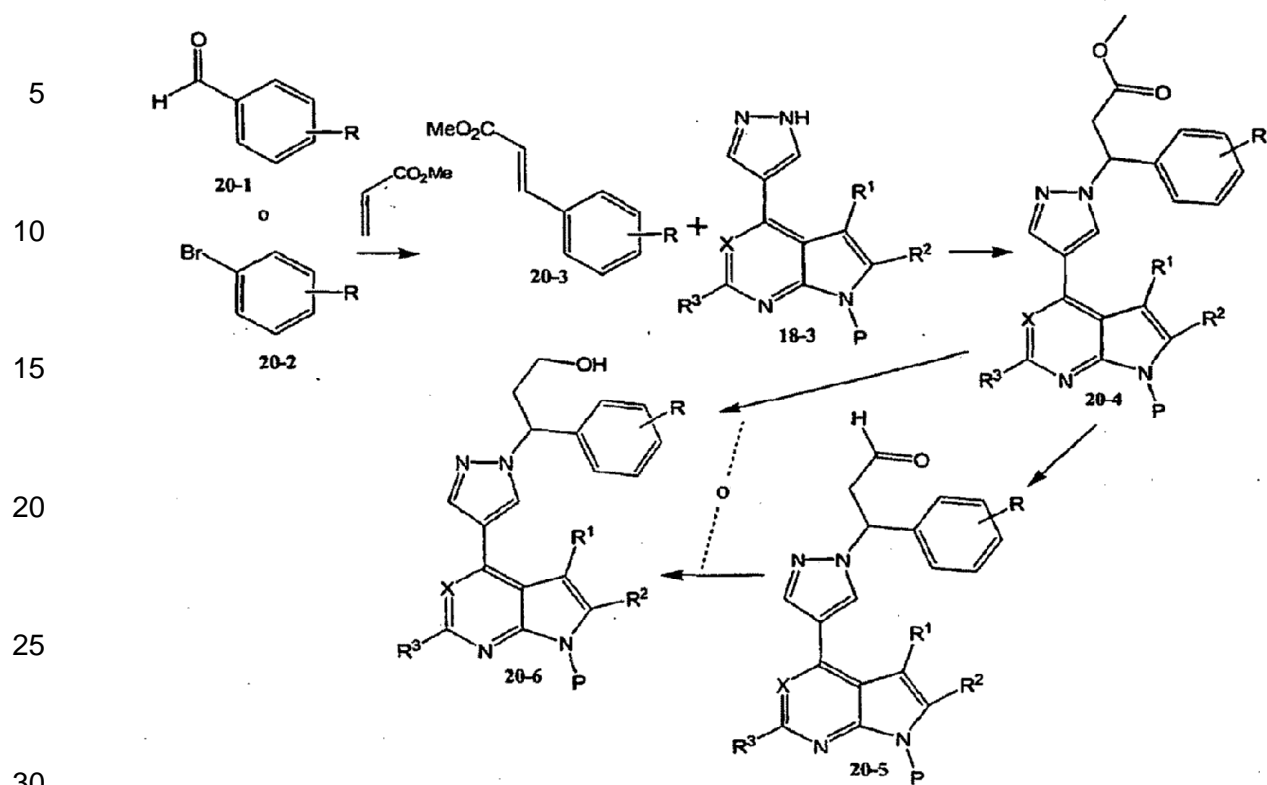
Esquema 19



Los compuestos intermedios **20-5** y **20-6** pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos en la bibliografía, por ejemplo, procedimientos como los que se describen en el Esquema 20. El compuesto intermedio **20-3** puede prepararse por reacción del compuesto aldehído **20-1** con un reactivo de Wittig apropiadamente sustituido o reactivos de Horner Emmons para dar el éster α - β sin sustituir **20-3**. Como alternativa, **20-3** puede prepararse mediante una reacción similar a la reacción de Heck con un bromuro de arilo apropiadamente sustituido **20-2** y un éster acrílico en presencia de un reactivo de paladio a temperaturas elevadas. El compuesto **20-4** puede prepararse mediante procedimientos que se han descrito previamente para la adición de Michael de un pirrol apropiadamente sustituido **18-3** en el compuesto éster α - β insaturado **20-3**. El compuesto aldehído **20-5** puede prepararse mediante la reducción del compuesto éster **20-4** con reactivos, tales como hidruro de diisobutil aluminio a bajas temperaturas, tal como a aproximadamente -78°C en un disolvente apropiado. El compuesto aldehído **20-5** puede reducirse adicionalmente para dar el compuesto de alcohol correspondiente **20-6** con reactivos, tales como borohidruro sódico en metanol. Como alternativa, el compuesto de alcohol **20-6** puede prepararse directamente mediante la reducción del éster **20-4** con reactivos, tales como hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado y a temperaturas apropiadas.

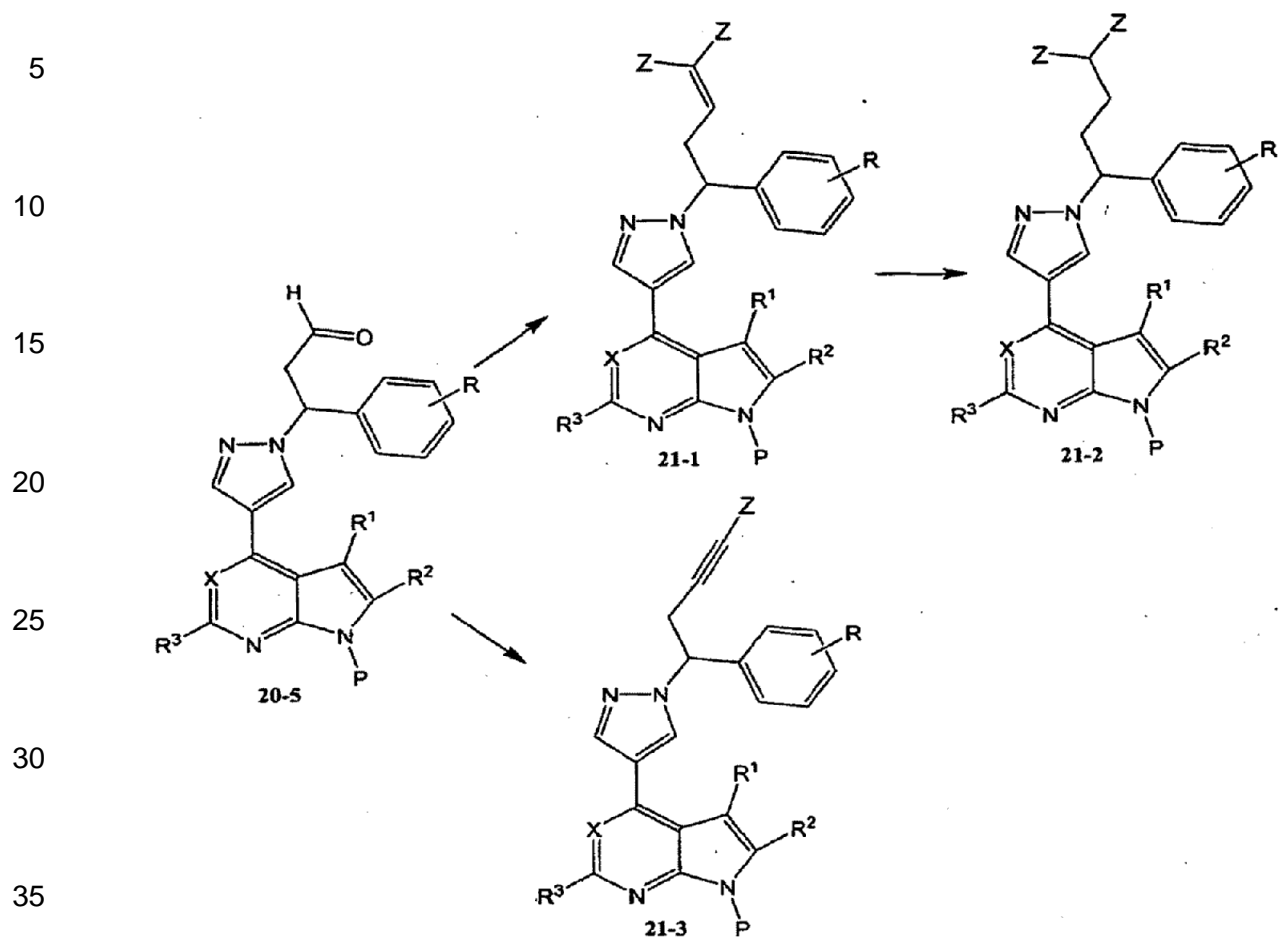
55

Esquema 20



Los compuestos **21-2** y **21-3** pueden prepararse usando una diversidad de procedimientos en la bibliografía, tales como, por ejemplo, los procedimientos descritos en el Esquema 21. El compuesto de olefina **21-1** puede prepararse mediante la reacción del compuesto aldehído **20-5** con un reactivo de Wittig apropiadamente sustituido o reactivos de Homer Emmons usando una base, tal como hidruro sódico o t-butóxido potásico en un disolvente apropiado y a la temperatura adecuada. El compuesto de olefina **21-1** puede reducirse para dar el compuesto saturado **21-2**, por ejemplo, usando las condiciones de hidrogenación bien conocidas en la bibliografía, por ejemplo, hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente, tal como metanol. El compuesto acetilénico **21-3** puede prepararse mediante los procedimientos que se han descrito previamente, o por reacción del aldehído **20-5** con el reactivo Bestmann-Ohira (E. Quesada y col., Tetrahedron, 62 (2006) 6673-6680) como se describe en la bibliografía. Como alternativa, el compuesto de alcohol **20-6** en el Esquema 20 puede oxidarse para dar el aldehído **20-5** con procedimientos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, condiciones de oxidación Swern seguido de reacción con el reactivo Bestmann-Ohira, en el que esta secuencia de reacción puede realizarse como una secuencia de reacción de dos etapas de un solo paso, o en dos etapas de reacción separadas.

Esquema 21



40

45

Los compuestos **22-1** y **22-3** pueden prepararse usando una diversidad de procedimientos en la bibliografía, por ejemplo, a través de los procedimientos descritos en el Esquema 22. El compuesto sustituido con oxígeno **22-1** puede prepararse, por ejemplo, por reacción de un alcohol apropiadamente sustituido **20-6** (en el Esquema 20), en el que X es N o C, y P es un grupo protector, con una base, tal como hidruro sódico y un agente apropiado, tal como un yoduro, carbonato o isocianato de alquilo realizada en un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada. Como alternativa, el grupo alcohol del **20-6** puede convertirse en un grupo saliente LG, como en el compuesto **22-2**, en el que el grupo saliente, por ejemplo, puede ser bromuro o mesilato. El compuesto **22-2** sirve como un sustrato para una reacción posterior con un nucleófilo, tal como por ejemplo, etóxido sódico (Nuc = etoxi).

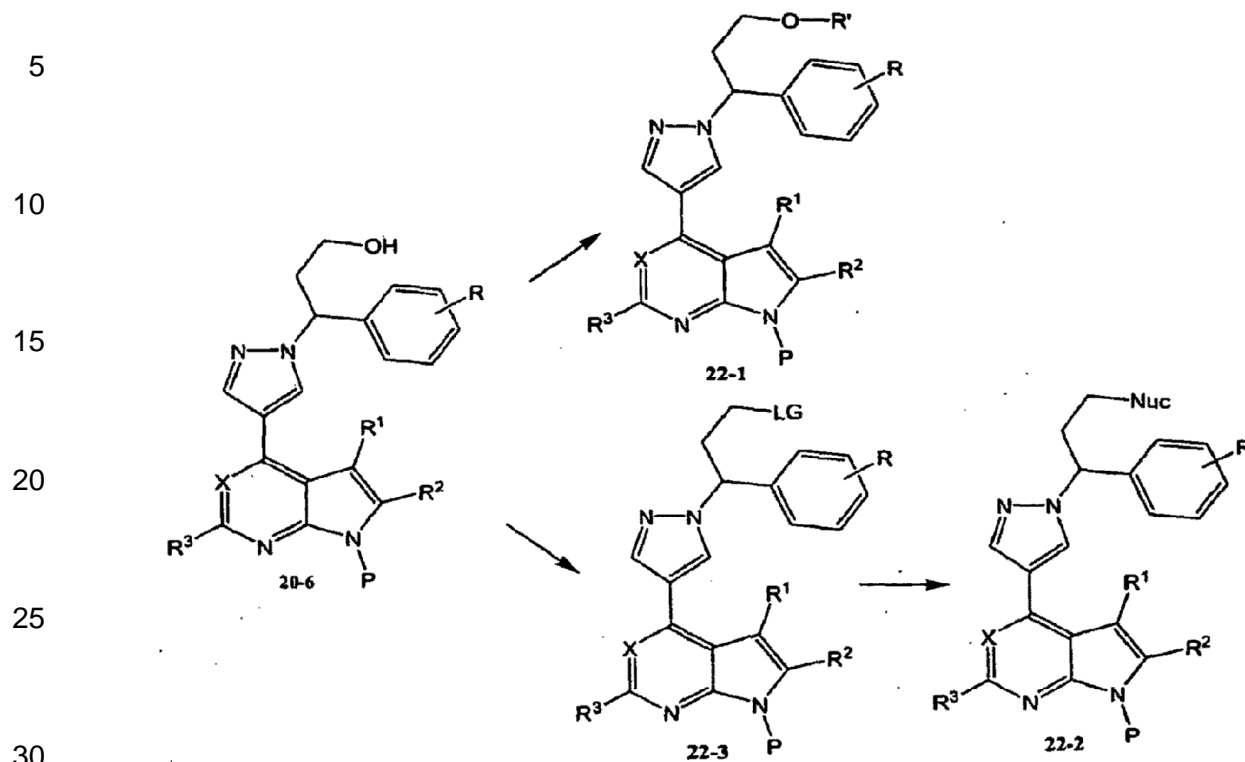
50

55

60

65

Esquema 22



35

40

Debe apreciarse que en cada uno de los Esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente, tales como Y, Z, R, R¹, R², R⁵, etc., puede realizarse una modificación adicional si es apropiado y se desea. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse para dar un alcohol, que, a su vez, puede modificarse adicionalmente. En otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un grupo saliente mejor, tal como mesilato, que, a su vez, es adecuado para la sustitución nucleófila, tal como con CN. Un experto en la técnica reconocerá dichas modificaciones adicionales.

40 Procedimientos

45

50

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más quinasas Janus (JAK). El término "modular" significa que se refiere a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia de quinasas JAK. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos de modulación de una JAK poniendo en contacto la JAK con cualquiera de uno o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más JAK. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar estimulando la actividad de una o más JAK. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de una JAK en un individuo que necesite la modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de Fórmula Ia, Ib o Ic.

55

Las JAK a las que se unen y/o modulan los presentes compuestos incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2. En algunas realizaciones la JAK es JAK3.

60

65

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. "Selectivo" se refiere a que el compuesto se une a o inhibe una JAK con mayor afinidad o fuerza, respectivamente, en comparación al menos con otra JAK. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 sobre JAK3 y/o TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, sobre JAK1, JAK3 y TYK2). Sin el deseo de ligarse a ninguna teoría, dado que los inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que sea selectivo para JAK2 sobre JAK3 y que sea útil en el tratamiento del cáncer (tal como mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos inmunosupresores secundarios. La selectividad puede ser de al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000

veces. La selectividad puede medirse por procedimientos rutinarios en la técnica. En algunas realizaciones, la selectividad puede ensayarse en la K_m de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención para JAK2 sobre JAK3 puede determinarse por la concentración de ATP celular.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con JAK en un individuo (por ejemplo, un paciente) administrando al individuo, que necesita dicho tratamiento, una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada con JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de la JAK, incluyendo niveles de actividad de sobreexpresión y/o de anómalos. Una enfermedad asociada con JAK también puede incluir cualquier enfermedad trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK.

10 Los ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades que implican al sistema inmunitario que incluyen, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

15 Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos tiroideos autoinmunes y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo bulboso autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigo bulboso (PB).

20 Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen afecciones alérgicas tales como asma, alergias a los alimentos, dermatitis atópica y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades virales tales como Virus del Epstein Barr (VEB), Hepatitis B, Hepatitis C, HN, HTLV 1, el Virus de la Varicela-Zoster (VVZ) y el Virus del Papiloma Humano (VPH).

25 Otros ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas con JAK incluyen trastornos cutáneos tales como soriasis (por ejemplo, soriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutáneo, sensibilización cutánea (por ejemplo dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, cuando algunas sustancias, incluyendo algunos compuestos farmacéuticos, se aplican por vía tópica pueden producir sensibilización cutánea. En algunas realizaciones, la administración conjunta o secuencial de al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente causante de la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la presente invención.

30 En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada con JAK es cáncer, incluyendo las caracterizadas por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y cuello, cáncer tiroideo, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia, tal como leucemia linfoblástica aguda o mieloma múltiple) y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma cutáneo de linfocitos. Ejemplos de linfomas cutáneos de linfocitos T incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

35 Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir adicionalmente las caracterizadas por la expresión de un JAK2 mutante tal como las que tienen al menos una mutación en el dominio pseudoquinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

40 Adicionalmente las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir trastornos mieloproliferativos (TMP) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinófilo (SHE), enfermedad de mastocitos sistémica (EMS) y similares.

45 Otras enfermedades asociadas con JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias oculares (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias de tracto respiratorio (por ejemplo, del tracto respiratorio superior incluyendo la nariz y los senos, tales como rinitis o sinusitis o del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias.

50 Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones por reperfusión isquémica o una enfermedad o afección relacionada con un suceso isquémico inflamatorio tal como ictus o parada cardíaca. Adicionalmente los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse para tratar anorexia, caquexia o fatiga tales como las resultantes de o asociadas con cáncer. Los inhibidores

65

de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar reestenosis, esclerodermis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar afecciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véase, por ejemplo, Dudley, A.C. y col. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2): 427-36 and Sriram, K. y col. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2 de marzo del 2004.

Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a unir restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una JAK, así como, por ejemplo introducir un compuesto de la invención en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la JAK.

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere usado de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no manifiesta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, adicionalmente detener el desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

Terapias de combinación

Para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con JAK, pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasa tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399 u otros agentes. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente de manera simultánea o secuencial.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes causantes de daños al ADN, tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.521.184, y en los documentos WO 04/005281, EP2005/009967, E2005/010408 y U.S. N° Ser. 60/578.491.

Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de JAK de la invención pueden usarse en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta con el agente terapéutico en solitario, sin agravar sus efectos

tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasa. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Adicionalmente, la resistencia de células de mieloma múltiple contra agentes tales como dexametasona puede ser reversible después del tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación sencilla o continua o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación individuales.

En algunas realizaciones, a un paciente se le administra un corticoesteroide, tal como dexametasona, en combinación con al menos un inhibidor de JAK en el que la dexametasona se administra de manera intermitente en lugar de manera continua.

En algunas realizaciones adicionales, a un paciente pueden administrarse combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando los compuestos de la invención se emplean como agentes farmacéuticos puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y en las membranas de la mucosa incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratecal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis embolada o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales acuosos, bases en polvo u oleaginosas, espesantes y similares. También pueden ser útiles preservativos y guantes revestidos y similares.

También se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la presente invención indicados anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptable (excipientes). En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con el resto de principios. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, este puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla menor de 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente un tamaño de malla de 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saporíferos. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, prolongada o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos,

conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado.

5 El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra a una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá, que la cantidad del compuesto realmente administrada normalmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias en cuestión, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto real a administrar, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

10 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa típicamente de manera uniforme a través de la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida después se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contengan, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

20 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden revestirse o de otra manera fabricar la composición para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o revestimientos entéricos, dichos materiales incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

35 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones o suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos y polvos. Como se ha descrito anteriormente, las composiciones sólidas o líquidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente a partir de dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede acoplarse a una máscara facial o a un respirador con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvos pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

45 La cantidad del compuesto o composición a administrar a un paciente variará dependiendo de lo que se va a administrar, del fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la manera de la administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la patología a tratar así como del criterio del médico tratante dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente y similares.

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

60 La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular para cual se realiza el tratamiento, con la forma de administración del compuesto, salud y estado del paciente y con el criterio del médico que la prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de numerosos factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo,

65

los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológico acuoso que contenga aproximadamente de 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos están entre aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Posiblemente la dosificación depende de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, del estado de salud global del paciente particular, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente y de su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos de animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se han indicado anteriormente en el presente documento.

15 *Compuestos marcados y Procedimientos de ensayo*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la invención marcados (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que podían ser útiles no solamente en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para la localización y cuantificación de JAK en muestras de tejidos, incluyendo seres humanos, y para identificar ligandos de JAK por inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos con JAK que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa diferente al de la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (es decir de origen natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio) ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente invención dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de marcaje de metaloproteasas y de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{92}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S generalmente son los más útiles. Para aplicaciones de radio-formación de imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{12}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

La presente invención puede incluir adicionalmente métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. En la técnica se conocen bien procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos y un experto habitual en la materia reconocerá rápidamente los procedimientos que pueden aplicarse para los compuestos de la invención.

Un compuesto marcado puede usarse en un ensayo de exploración para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) que está marcado para determinar su capacidad para unirse a JAK controlando su variación de concentración cuando se pone en contacto con la JAK, a través de un seguimiento del marcado. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto de ensayo (marcado) para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una JAK (es decir, compuesto convencional). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto convencional para determinar la unión a la JAK se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de exploración, el compuesto convencional está marcado y los compuestos de ensayo no están marcados. Por consiguiente, la concentración del compuesto convencional marcado se controla para evaluar la competición entre el compuesto convencional y el compuesto de ensayo, y así se averigua la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo.

55 *Kits*

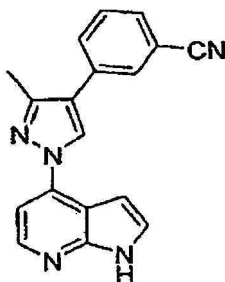
También se describen kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con JAK, tales como cáncer, que incluyen uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Si se desea, dichos kits pueden incluir adicionalmente uno o más de los diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, envases con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, envases adicionales, etc. como será fácilmente obvio para los expertos en la materia. En el kit también pueden incluirse instrucciones, como prospectos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, orientaciones para la administración y/u orientaciones para la mezcla

de los componentes.

La invención se describirá más detalladamente por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán rápidamente diversos parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo descrito en el presente documento. Los ejemplos no comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones se describen con fines de referencia.

10 Ejemplos

Ejemplo 1: 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzoniitrilo



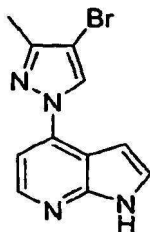
Etapa 1. 7-Óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,90 g, 0,0415 mol) en acetato de etilo (41 ml, 0,42 mol) se le añadió una solución de ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA; 9,3 g, 0,054 mol) en acetato de etilo (27 ml, 0,28 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se solidificó cuando se añadieron ~20 ml de una solución de MCPBA. Se añadieron ~10 ml más de acetato de etilo para dar una solución. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (ta), se agitó durante una noche, después se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó tres veces con acetato de etilo, dando 10,94 g de un sólido húmedo. Después, el sólido húmedo (8,45 g) se suspendió en agua (35 ml), a la suspensión se le añadieron gota a gota 13 ml de Na₂CO₃ sat. y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con agua (4 x), dando 3,55 g de un sólido de color púrpura pálido que se secó a 40 °C durante una noche, dando el producto deseado (2,47 g, rendimiento del 44,4%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,2 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,2 (1H, m); 6,65 (1H, d). EM (M+H)⁺: 136.

Etapa 2. 4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de color rosa de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,47 g, 0,0184 mol) en dimetilformamida (DMF) (13,3 ml, 0,172 mol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml, 0,052 mol) a 50 °C, y el color rosa cambió a naranja. La mezcla de reacción se calentó a 73 °C durante 2 h y después se enfrió a 40 °C. Se añadió agua (35 ml) y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió NaOH para ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 7. La mezcla se filtró y se lavó con agua (x 3), dando 3,8 g de un sólido húmedo de color naranja pálido que se secó a 40 °C durante una noche, dando el producto (2,35 g, rendimiento del 82,2%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,8 (1H, a); 8,21 (1H, d); 7,41(1H, d); 7,18 (1H, d); 6,61 (1H, d). EM (M+H)⁺: 153.

Etapa 3. 4-(4-Bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00033 mol) y 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (0,10 g, 0,00066 mol) se calentó a 130 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 5%/DCM, NH₄OH al 0,5%, sobre gel de sílice), dando 80 mg de un sólido de color amarillo pálido que se trituró con MeOH (1,5 ml), produciendo el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (44 mg, rendimiento del 44%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,6 (1H, s); 7,45 (1H, d); 7,37 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,4 (3H,

s). EM (M+H)⁺: 276.

Etapa 4. 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzoniitrilo

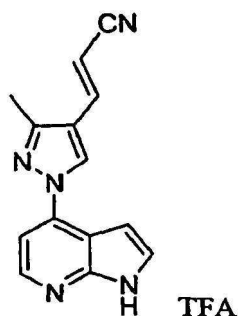
5 Una mezcla de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,032 g, 0,00012 mol), ácido (3-cianofenil)borónico (0,027 g, 0,00018 mol), carbonato sódico (0,032 g, 0,00030 mol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (7,0 mg, 0,000060 mol) en 1,2-dimetoxietano (0,3 ml, 0,003 mol) y agua (0,3 ml, 0,02 mol) se calentó a 130 °C (dio un líquido, pero con dos fases) durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (ta), se filtró y se lavó con agua (x 2) y éter dimetílico (DME) (x 2), dando el producto en forma de un sólido de color naranja pálido (15 mg, rendimiento del 44%).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,57 (1H, s); 8,31 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,75 (2H, m); 7,55 (1H, s); 7,45 (2H, m); 7,01 (1H, d); 2,6 (3H, s). EM (M+H)⁺: 299.

15 **Ejemplo 2: Sal trifluoroacetato de (2E)-3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo**

15

20

25



30 Etapa 1. 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

30

A una solución de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (8,0 g, 0,060 mol), preparada mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1 en DMF (100 ml, 1 mol) se le añadió metanosulfónico anhídrido (20,8 g, 0,119 mol, en cuatro porciones) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min más seguido de una adición de bromuro de tetrametilamonio (23,0 g, 0,149 mol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió agua (0,1 l), y se observó una ligera exotermia. Se añadió una solución de hidróxido sódico en agua (12,5 M, 12 ml) para ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 8, seguido de una adición de ~0,25 l de agua. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más y después se filtró. El sólido obtenido se lavó 3 veces con agua, dando 6,72 g de un sólido de color rojizo que se secó a 50 °C durante un fin de semana, dando el producto (5,75 g, rendimiento del 49%).
 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,8 (1H, a); 8,2 (1H, d); 7,41 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,61 (1H, d). EM (M+H)⁺: 196.

40

Etapa 2. 4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

45 A una solución de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,2 g, 0,031 mol) y cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (6,7 ml, 0,038 mol) en DMF (62 ml, 0,80 mol) se le añadió hidruro sódico (1,5 g, 0,038 mol) a 0 °C, y la solución resultante se volvió opaca. La mezcla se agitó durante 4 h más y después se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (x 2) y una solución acuosa de salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío, dando 14,1 g de un producto en forma de un aceite de color naranja pálido. El aceite se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 5-20%/hexanos, dando el producto purificado en forma de un aceite incoloro (9,66 g, rendimiento del 94%).
 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (1H, d); 7,49 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,62 (1H, d); 5,78 (2H, s); 3,6 (2H, t); 0,98 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H)⁺: 326.

50

Etapa 3. (2E)-3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo

55

Una solución de 2-propenonitrilo (0,043 ml, 0,00065 mol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,0091 g, 0,00013 mol), 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,036 g, 0,00013 mol) y tetraetilamina (TEA) (0,15 ml, 0,0011 mol) en DMF (0,15 ml, 0,0019 mol) se sometió a microondas a 120 °C durante 2 h. La solución después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2) y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío, dando 62 mg del producto en forma de un sólido de color naranja. El sólido de color naranja se purificó por CLEM prep., dando 12 mg de un sólido de color blanquecino en forma de una sal del ácido trifluoroacético (TFA) que se trituró con MTBE (1 ml), proporcionando el producto purificado en forma de un sólido de color verde pálido (secado a 60 °C durante 4 h, 9 mg, rendimiento del 28%).
 60 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 2:1 de isómeros trans:cis. Para trans: δ 8,95 (NH, 1H, s); 7,75 (olefina, 1H, d); 6,1 (olefina, 1H, d); 2,45 (Me, 3H, s). EM (M+H)⁺: 249.

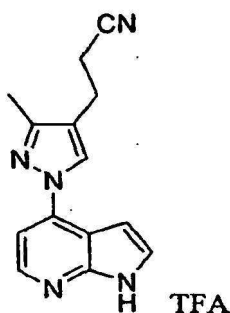
65

Ejemplo 3: 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-il)-1H-pirazol-4-il]propanonitrilo, sal trifluoroacetato

5

10

15



20

25

Una mezcla de (2E)-3-[3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo, sal TFA, (0,0050 g, 0,000020 mol, preparada de acuerdo con el Ejemplo 2) y paladio (5,8 mg, 0,0000054 mol) en metanol (1 ml, 0,02 mol) y 1,2-dicloroetano (1 ml, 0,01 mol) se desgasificó y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 8 mg del producto en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por CLEM prep., dando 5,1 mg de un sólido de color blanco en forma de una sal TFA que se trituró con MTB (1 ml), dando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,7 mg, rendimiento del 34%).

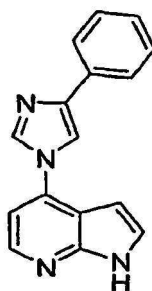
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,52 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,72 (1H, d); 7,6 (1H, s); 7,38 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,7-2,9 (4H, m); 2,4 (3H, s). EM (M+H)⁺: 251.

Ejemplo 13: 4-(4-Fenil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

30

35

40



45

50

Una fusión de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00033 mol) en 4-fenil-1H-imidazol (0,24 g, 0,0016 mol) se calentó a 200 °C durante una noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado, se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera. Después, la capa orgánica se secó y se evaporó, dando 250 mg de un aceite de color naranja. El aceite se sometió a cromatografía con MeOH al 7%/DCM, NH₄OH al 0,7%, muestra en un sistema de disolvente. Se recogieron 74 mg del producto en forma de un vidrio de color naranja. El vidrio se trituró con DCE caliente (1,5 ml), dando 51 mg de un sólido de color pardo que se secó a 60 °C durante 4 h, proporcionando el producto deseado (50 mg, rendimiento del 59%).

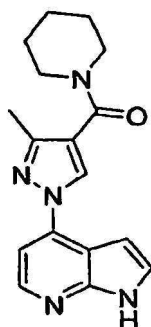
RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido (DMSO)): δ 12,5 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,38 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,62 (1H, d); 7,4 (3H, m); 7,3 (1H, m); 6,81 (1H, d). EM (M+H)⁺: 260.

Ejemplo 14: [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-il]-piperidin-1-il-metanona

55

60

65



Etapa 1. Ácido 3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,107 g, 0,000263 mol) en THF (1 ml, 0,01 mol) y n-butil litio en hexano (0,23 ml de 1,6 M) se le añadieron 0,5 g de CO_2 sólido. Después de 15 min, la reacción se interrumpió con NH_4Cl . Se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó, dando 84 mg de un vidrio/sólido de color blanquecino. El sólido se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 50%/hexanos, AcOH al 0,5%, muestra sobre gel de sílice, dando 40 mg de un producto purificado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 37%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,5 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,25 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,6 (1H, d); 5,75 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,48 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H) $^+$: 372.

Etapa 2. 4-[3-Metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una solución de ácido 3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,040 g, 0,00011 mol) (1:1 de AcOH) y N,N-carbonildiimidazol (0,035 g, 0,00021 mol) en THF (1 ml, 0,01 mol) se agitó durante 1,2 h, tiempo después del cual se añadió piperidina (32 μl , 0,00032 mol). Después de 2 h más, se añadió una porción más de piperidina (15 μl) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó secuencialmente con NaHCO_3 sat. y salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó, dando 49 mg del producto en bruto en forma de un aceite/vidrio de color naranja. El producto en bruto se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 75-100%/hexanos, muestra en DCM. Se recogieron 25 mg del producto purificado en forma de un vidrio/aceite incoloro (rendimiento del 50%).

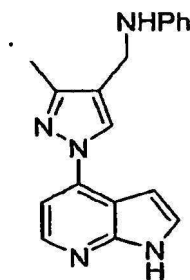
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (1H, d); 8,23 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2H, s); 3,7 (4H, a); 3,6 (2H, t); 2,55 (3H, s); 1,7 (6H, a); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H) $^+$: 439.

Etapa 3. 3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il-piperidin-1-il-metanona

Una solución de 4-[3-metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,025 g, 0,000057 mol) en TFA (1 ml, 0,01 mol) se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se repartió 2 veces entre DCM y NaHCO_3 sat. y salmuera. Después, la capa orgánica se secó y se concentró, dando 28 mg del producto en forma de una espuma de color blanco. La espuma se disolvió en metanol (1 ml, 0,02 mol) y se trató con hidróxido de amonio en agua (8,0 M, 1 ml) durante 1,5 h. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 24 mg de un vidrio de color amarillo pálido. El vidrio se trituró con metil t-butil éter (MTBE), dando 13 mg de un sólido de color blanco que se secó a ta durante un fin de semana. Se obtuvo un total de 8 mg del producto después del secado (rendimiento del 45%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,7 (1H, s); 8,4 (1H, d); 8,2 (1H, s); 7,42 (1H, d); 7,4 (1H, d); 6,99 (1H, d); 3,4-3,8 (4H, a); 2,47 (3H, s); 1,5-1,8 (6H, a). EM (M+H) $^+$: 309.

Ejemplo 15: [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil-amina



Etapa 1. 3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

A una solución a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,25 g, 0,00061 mol) en THF (2 ml, 0,03 mol) se le añadió n-butil litio 1,6 M en hexano (0,54 ml). Después de 10 min, se añadió DMF (120 μl , 0,0015 mol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl . Se añadió acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, después se secó y se concentró, dando 180 mg de un aceite de color naranja. El producto en bruto se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 25%/hexanos, muestra en DCM. Se recogieron 40 mg de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 18%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,15 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,47 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2H, s); 3,63 (2H, t); 2,7 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H) $^+$: 356.

Etapa 2. N-[3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metilanilina

Una solución de 3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,025 g, 0,000070 mol) y anilina (1 M en DCM, 0,070 ml), en DCM (1 ml, 0,02 mol) se agitó durante 1 min. Se

añadieron ácido acético (20 µl, 0,0004 mol), anilina (1 M en DCM, 140 µl) y triacetoxiborohidruro sódico (0,022 g, 0,00010 mol). La reacción se agitó durante una noche, se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó, dando 21 mg de un producto en forma de un vidrio de color naranja pálido (rendimiento del 70%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d); 8,15 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,35 (3H, m); 7,09 (1H, d); 6,82 (1H, m); 6,89 (2H, m); 5,8 (2H, s); 4,35 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,5 (3H, s); 0,99 (3H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H)⁺: 433.

Etapa 3. [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil-amina

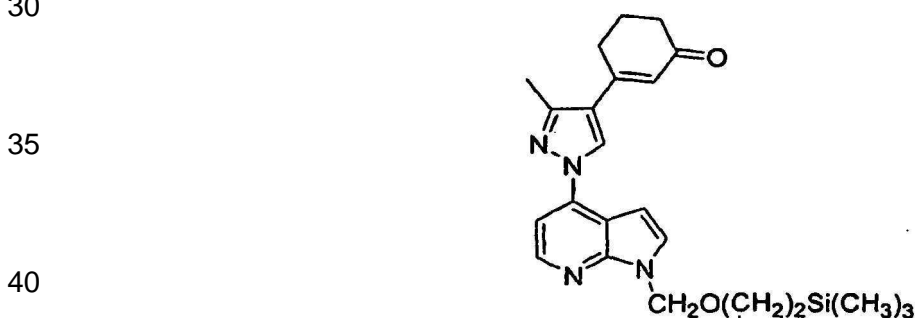
10 La desprotección de N-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metilanilina se realizó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 14, Etapa 3, dando el producto deseado (rendimiento del 58%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,9 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,3 (2H, m); 7,0 (1H, d); 6,79 (1H, m); 6,77 (2H, m); 4,25 (2H, s); 3,81 (1H, s); 2,41 (3H, s). EM (M+H)⁺: 303.

Ejemplo 25: 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-ciclohexanol



30 Etapa 1. 3-Etoxi-1-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ol



45 A una solución a -75 °C de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,11 g, 0,00027 mol) en THF (1,5 ml, 0,018 mol) se le añadió n-butil litio (1,6 M en hexano (0,22 ml). La mezcla de reacción se volvió de color naranja oscuro. Después de ~10 min, se añadió dibromuro de magnesio 1,0 M en éter (0,35 ml). Después de 50 min más, se añadió una solución de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (41,5 µl, 0,000308 mol) en THF (~0,3 ml). La mezcla resultante se calentó a -40 °C durante ~1 h y se inactivó con NH₄Cl. Después, se añadió acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró, dando 145 mg de un aceite de color naranja. El producto en bruto se sometió a cromatografía con un gradiente de acetato de etilo al 0-50%/hexano, muestra en DCM. Se recogieron 35 mg del producto en forma de un aceite (rendimiento del 30%).

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, d); 8,38 (1H, s); 7,55 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,1 (1H, d); 6,0 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,81 (2H, m); 2,62 (3H, s); 2,58 (2H, m); 2,27 (2H, m); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H)⁺: 422.

55 Etapa 2. 3-[3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

Una mezcla de 3-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ona (0,019 g, 0,000045 mol) y paladio sobre carbono (Pd/C) (0,018 g, 0,000017 mol) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se desgasificó y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se añadieron 48 mg más de Pd al 10%/C y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 8 h. El paladio se filtró y el filtrado se agitó con tetrahidroborato sódico (0,032 g, 0,00084 mol) durante 5 h. La reacción se purificó por HPLC prep., dando 5 mg del producto deseado. EM (M+H)⁺: 426.

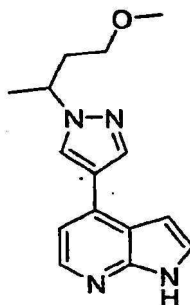
60 Etapa 3. 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-ciclohexanol

65 La desprotección de 3-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-

il]ciclohexanol se realizó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 14, Etapa 3, dando el producto deseado (rendimiento del 40%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,72 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,02 (1H, d); 3,78 (1H, m); 2,6 (1H, m); 2,4 (3H, s); 1,2-2,4 (8H, m). EM (M+H)⁺: 296.

Ejemplo 40: 4-[1-(3-Metoxi-1-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Etapa 1. 4-[1-(3-Metoxi-1-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsili)etoxi]-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una solución a 0 °C de 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (el alcohol se hizo mediante la reducción en DIBAL del éster en el Ejemplo 58) (0,056 g, 0,00014 mol) en DMF (1 ml, 0,01 mol) se le añadió hidruro sódico (0,0107 g, 0,000268 mol). Después de 5 min, se añadió yoduro de metilo (18 μl, 0,00029 mol) y la mezcla resultante se agitó durante un fin de semana. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, dando un aceite de color naranja pálido.

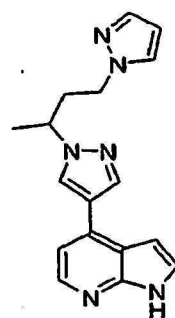
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d); 8,3 (1H, s); 8,0 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,8 (2H, s); 4,7 (1H, m); 3,63 (2H, t); 3,2-3,4 (2H, m); 3,38 (3H, s); 2,1-2,3 (2H, m); 1,7 (3H, d); 1,0 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H)⁺: 400.

Etapa 2. 4-[1-(3-Metoxi-1-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina

La desprotección de 4-[1-(3-metoxi-1-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina se realizó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 14, Etapa 3, dando el producto deseado (rendimiento del 25%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,0 (1H, s); 8,35 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 4,63 (1H, m); 3,15-3,4 (2H, m); 3,35 (3H, s); 2,21-2,05 (2H, m); 1,6 (3H, d). EM (M+H)⁺: 270.

Ejemplo 42: 4-[1-(1-Metil-3-pirazol-1-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Etapa 1. 4-1-[1-Metil-3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una solución a 0 °C de metanosulfonato de 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo (preparado mediante la mesilación del alcohol como en el Ejemplo 59, Etapa 1) (0,055 g, 0,00012 mol) y 1H-pirazol (0,025 g, 0,00036 mol) en DMF (1 ml, 0,01 mol) se le añadió hidruro sódico (0,014 g, 0,00036 mol). La solución resultante se agitó durante una noche y después se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,1 N y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después, la capa orgánica se concentró, dando 49 mg de un vidrio de color naranja pálido (rendimiento del 87%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,6 (1H, t); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, t); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 6,3 (1H, m); 5,8 (2H, s); 4,2 (1H, m); 4,0-4,2 (2H, m); 3,61 (2H, t); 2,58 (2H, m); 1,65 (3H, d); 1,0 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H)⁺: 436.

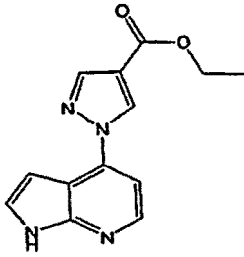
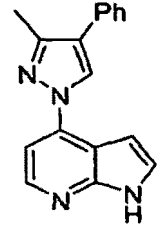
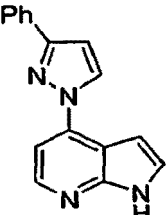
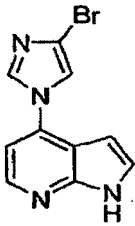
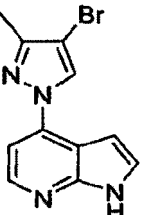
Etapa 2. 4-[1-(1-Metil-3-pirazol-1-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La desprotección de 4-[1-(1-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se realizó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 14, Etapa 3, dando el producto deseado (rendimiento del 38%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,7 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,7(1H, s); 7,59 (1H, t); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 6,25 (1H, m); 4,4 (1H, m); 3,9-4,15 (2H, m); 2,55 (2H, m); 1,63 (3H, d). EM (M+H)⁺: 306.

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se fabricaron mediante procedimientos análogos a los procedimientos que se han indicado anteriormente. La "Purificación A" indica que el producto seguido de desprotección se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contiene NH₄OH al 0,15%.

Tabla 1

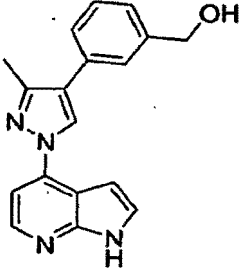
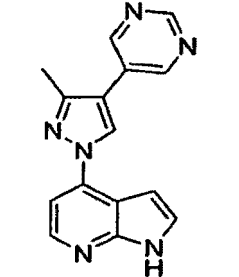
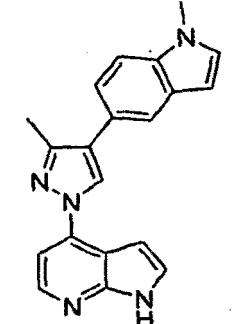
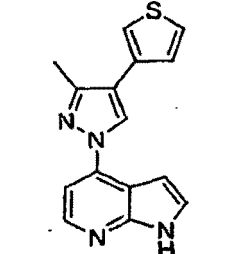
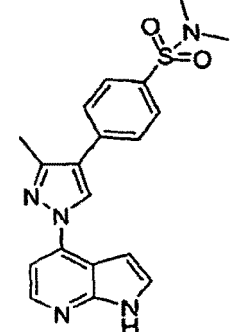
Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
4		éster etílico del ácido 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico	256	1
5		4-(3-Metil-4-fenil-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	274	1
6		4-(3-Fenil-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	260	1
7		4-(4-Bromo-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	262	13
8		4-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	262	1

(continuación)

Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
5 10 15		3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzocitrilo	299	1
20 25		4-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzocitrilo	299	1
30 35		4-[4-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	292	1
40 45		4-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	410	1
50 55 60		4-[4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	310	1

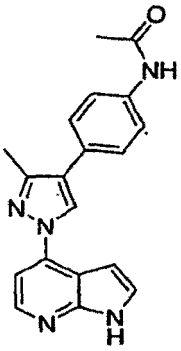
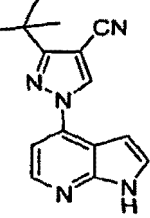
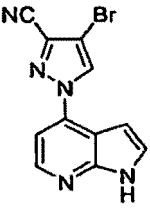
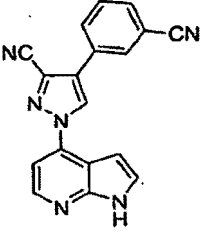
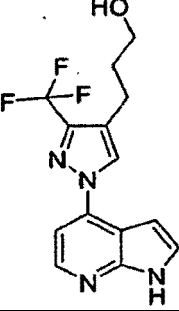
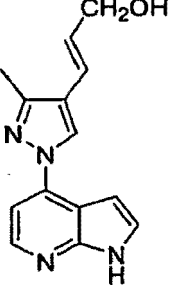
65

(continuación)

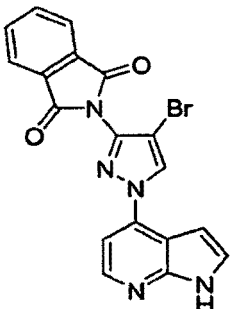
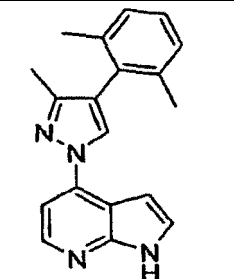
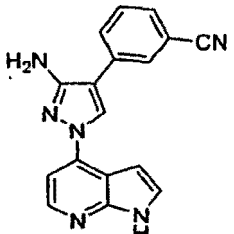
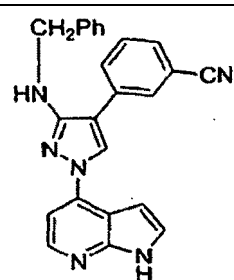
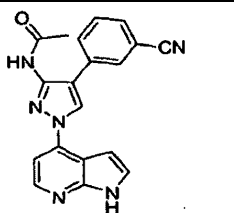
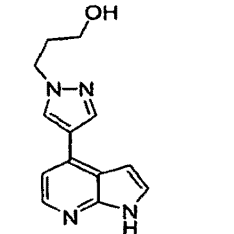
Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
5 10 15		<p>{3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metanol</p>	304	1
20 25		<p>4-(3-Metil-4-pirimidin-5-il-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina</p>	276	1
30 35		<p>4-[3-Metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	327	1
40 45		<p>4-(3-Metil-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina</p>	280	1
50 55 60		<p>N,N-Dimetil-4-[3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-bencenosulfonamida</p>	381	1

65

(continuación)

Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
5 10 15 24		N-{4-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida	331	1
20 25 26		3-terc-Butil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	265	1
30 27		4-Bromo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	287	1
35 40 28		4-(3-Ciano-fenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	310	1
45 50 29		3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-propan-1-ol	254	1
55 60 65 30		3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-prop-2-en-1-ol	310	1

(continuación)

Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
5 10 15 31		2-[4-Bromo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-isoindolo-1,3-diona	408	1
20 25 32		4-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	302	1
30 35 33		3-[3-Amino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzoniitrilo	300	1
40 45 34		3-[3-Bencilamino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzoniitrilo	390	1,15
50 55 35		N-[4-(3-Ciano-fenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	342	1,14
60 65 36		3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-propan-1-ol	242	58 Purificación A

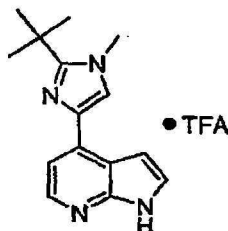
(continuación)

5	Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
10	37		3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-butan-1-ol	256	58 Purificación A
20	38		4-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-pentanonitrilo	265	59 Purificación A
30	39		Amida del ácido 4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-pentanoico	283	60 Purificación A
45	41		4-[1-(3-Imidazol-1-il-1-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	306	42
55	43		4-Ciclopentil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-butironitrilo	319	59 Purificación A
65					

(continuación)

Ej. N°.	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Ej. Prep. N°
44		4-Ciclopentil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-butiramida	337	60 Purificación A
45		3-Ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-propionitrilo	279	61 Purificación A

Ejemplo 46: Sal trifluoroacetato de 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Etapas 1. 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de ácido trimetilacético (0,169 ml, 0,00147 mol) en etanol (6 ml, 0,1 mol) se le añadió carbonato de cesio (0,24 g, 0,00073 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando pivalato de cesio.

A una solución de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (preparada, por ejemplo, como en el Ej. 50, Etapa 1) (0,054 g, 0,00017 mol) en DMF (1,8 ml, 0,023 mol) se le añadió pivalato de cesio (0,0389 g, 0,000166 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de amonio (0,45 g, 0,0058 mol) y la reacción se calentó en el microondas a 170 °C durante 5 minutos. Se añadió agua y el producto se extrajo con MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y después se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 2,5%/DCM), produciendo 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (32 mg, 52%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,52 (dd, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,90 (dd, 2H), -0,08 (s, 9H); EM (EN): 371 (M+1).

Etapas 2. 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una mezcla de 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,019 g, 0,000051 mol) y carbonato potásico (0,15 g, 0,0011 mol) en DMF (3 ml, 0,04 mol) se le añadió en dos porciones yoduro de metilo (0,01 ml, 0,00015 mol) durante 48 horas. Después, se añadió agua y el producto se extrajo con MTBE. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y después se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexanos), proporcionando 4-(2-terc-butil-1-

metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 mg, 51%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,22 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 385 (M+1).

Etapa 3.

5

Una solución de 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,010 g, 0,000026 mol) en TFA (3 ml, 0,04 mol) se agitó durante 2 horas. Después, el exceso de TFA se evaporó y el residuo se agitó en metanol (3 ml, 0,07 mol) y NH₄OH (1 ml) durante 16 horas. Los disolventes se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, sal trifluoroacetato (9 mg, 90%).

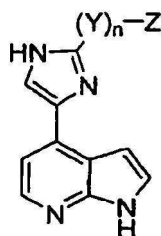
10

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,24 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,08 (s a, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); EM (EN): 255 (M+1).

15

Se prepararon análogos adicionales como se muestra en la Tabla 2 usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 46 con diferentes materiales de partida, tales como ácidos carboxílicos alternativos en la Etapa 1. Cuando se obtuvieron los análogos en forma de la base libre, el producto se obtuvo mediante HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%). Los resultados se resumen en la Tabla 2 de acuerdo con la siguiente estructura:

20



25

30

Tabla 2

Ej. N°	Nombre	-(Y)n-Z	EM (EN) (M+1)
35 47	4-(2-fenil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		261
40 48	sal trifluoroacetato de 4-(2-bencil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		275
45 49	sal trifluoroacetato de 4-[2-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	(racémico) 	289

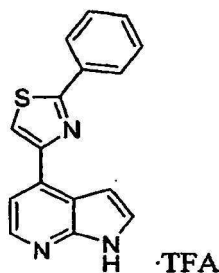
35

40

45

Ejemplo 50: Sal trifluoroacetato de 4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

50



55

60

Etapa 1. 2-Cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona

A una solución de 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,05 g, 0,00626 mol) en THF (10 ml, 0,123 mol) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio en éter (2,0 M, 9,4 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después, esta mezcla se

65

transfirió mediante una cánula a una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (2,84 g, 0,0207 mol) en THF (10 ml). Después de un tiempo de reacción de 30 minutos, la solución se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-20%/hexanos), proporcionando 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (711 mg, 35%).

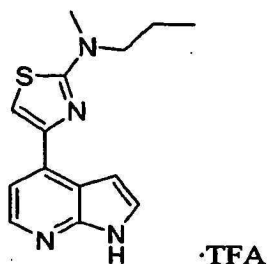
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,01 (s, 9H); EM (EN): 325 (M+1).

10 Etapa 2. Sal trifluoroacetato de 4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una solución de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (0,050 g, 0,00015 mol) y bencenocarbotioamida (0,031 g, 0,00022 mol) en etanol (2 ml, 0,03 mol) se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió acetato de etilo y el sólido resultante se aisló por filtración. El sólido en bruto se agitó con TFA durante 1 hora y después el exceso de TFA se retiró al vacío. Después, el residuo en bruto se agitó con NH_4OH ac. y MeOH durante 16 horas. El disolvente se retiró y el producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/ H_2O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de la sal trifluoroacetato (11 mg, 18%).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,67,7,64 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,22 (d, 1H); EM (EN): 278 (M+1).

Ejemplo 51: N-metil-N-propil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina, sal trifluoroacetato



35 Etapa 1. N-Metil-N-propiltiourea

Se añadió N-metil-N-propilamina (0,501 ml, 0,00488 mol) a una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,957 g, 0,00537 mol) en THF (9 ml, 0,1 mol) y la solución resultante se agitó durante 16 horas. El intermedio de la mezcla de reacción se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) y este intermedio se agitó con amoníaco (solución 7 M en MeOH) (6 ml) durante 48 horas. El disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo N-metil-N-propiltiourea después de la cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 4% en DCM).

Etapa 2.

Una solución de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (0,050 g, 0,00015 mol) y N-metil-N-propiltiourea (0,030 g, 0,00022 mol) en etanol (2 ml, 0,03 mol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, el etanol se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de TFA y se agitó durante 40 minutos. El exceso de TFA se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 3 ml de MeOH. A esto se le añadieron 0,5 ml de NH_4OH y 100 μl de etilendiamina y la solución resultante se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró, después se añadió agua, dando un precipitado de color blanco que se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/ H_2O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando N-metil-N-propil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina en forma de la sal trifluoroacetato (39 mg, 67%).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,46-8,12 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (s a, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,78 (dc, 2H), 1,00 (t, 3H); EM (EN): 273 (M+1).

Se prepararon análogos de aminotiazol adicionales mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 51, usando diferentes materiales de partida, tales como tioureas alternativas en la Etapa 2. En los Ejemplos 52 y 53, el precipitado blanco obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 51 se aisló por filtración, se lavó con agua y secó a alto vacío, proporcionando los análogos en forma de la amina libre. Los resultados se resumen en la Tabla 3 de acuerdo con la siguiente estructura:

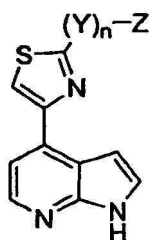
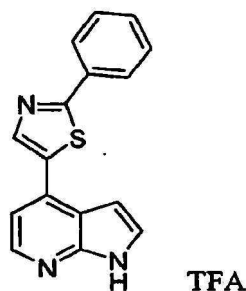


Tabla 3

Nº	Ej. Nombre	R	EM (EN) (M+1)
52	N-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina		293
53	N-metil-N-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina		307

Ejemplo 54: Sal trifluoroacetato 4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Etapas 1. Ácido (2-fenil-1,3-tiazol-5-il)borónico

A una solución de n-butil litio en hexano (1,6 M, 2,1 ml) en éter (20 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-fenil-1,3-tiazol (449 mg, 0,00278 mol) en éter (5 ml). La mezcla se agitó durante una hora a -78 °C seguido de la adición de trimetil éster del ácido bórico (0,949 ml, 0,00835 mol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos más. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl seguido de HCl acuoso 1,0 N. La mezcla acidificada se agitó durante 15 minutos y el producto deseado se extrajo con cuatro porciones de DCM que contenía isopropanol al 15%. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando 566 mg de un sólido de color blanco que contenía el ácido (2-fenil-1,3-tiazol-5-il)borónico deseado en forma de una mezcla con 2-fenil-1,3-tiazol. Esta mezcla se usó en la Etapa 2 sin purificación adicional. EM (EN): 206 (M+1).

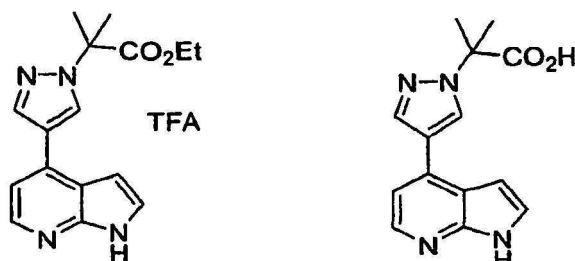
Etapas 2.

A una mezcla de ácido (2-fenil-1,3-tiazol-5-il)borónico (75,0 mg, 0,000366 mol) y 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (80 mg, 0,000244 mol) en DMF (4 ml, 0,0516 mol) se le añadió una solución de carbonato potásico (101 mg, 0,000732 mol) en agua (1 ml, 0,0555 mol). La mezcla se purgó con una corriente constante de nitrógeno durante 15 minutos.

Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,000018 mol) y la mezcla resultante se calentó a 125 °C durante 30 minutos. El producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 12 mg de un sólido de color amarillo que contenía el producto deseado en forma del componente principal. La mezcla se agitó en TFA (1 ml) durante 1 hora. Después, el exceso de TFA se retiró al vacío y el residuo resultante se agitó con 2 ml de MeOH, 0,5 ml de NH₄OH y 100 µl de etilendiamina durante 16 horas. El producto se aisló por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando sal trifluoroacetato 4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5 mg, 5%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,14 (d, 1H); EM (EN): 278 (M+1).

Ejemplo 55: Sal trifluoroacetato de 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (55a) y ácido 2-Metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoico (55b)



Se disolvió 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 mg, 0,00019 mol) en DMF (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C con un baño frío. Se añadió hidruro sódico (15 mg, 0,00038 mol). Después de agitar durante 10 min, se añadió éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propanoico (42 μl , 0,00028 mol). Después, el baño frío se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. Se añadió más cantidad de agua y el producto se extrajo con MTBE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 2 ml de TFA y se agitó durante 1 h. Después, el exceso de TFA se retiró al vacío y el residuo resultante se agitó en 2 ml de EtOH que contenía 0,6 ml de una solución de NH_4OH durante 16 horas. Los volátiles se retiraron y la purificación de la mezcla se realizó a través de HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ que contenía TFA al 0,1%) proporcionó sal trifluoroacetato de 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (13 mg, 17%): RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31-8,19 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,10 (c, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,12 (t, 3H); EM (EN): 299 (M+1) y ácido 2-metil-2-[4-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoico (27 mg, 53%): RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s a, 1H), 1,83 (s, 6H); EM (EN): 271 (M+H).

Ejemplo 56: 2-Metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida



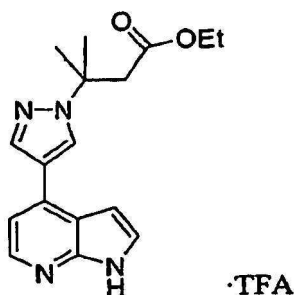
Una mezcla de ácido 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoico (23 mg, 0,000085 mol) y N,N-carbonildiimidazol (CDI) (21 mg, 0,00013 mol) en 2 ml de DMF se agitó durante 3 horas. A la mezcla se le añadió un exceso de NH_4Cl sólido y TEA y ésta se agitó durante 3 horas. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ que contenía TFA al 0,1%) seguido de repurificación a través de HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ que contenía NH_4OH al 0,15%), proporcionando 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida (6 mg, 26%).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 11,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 1,77 (s, 6H); EM (EN): 270 (M+1).

Ejemplo 57: Sal trifluoroacetato de 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo

5

10



15 Etapa 1. 3-Metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo

Se disolvieron 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (220 mg, 0,0006996 mol) y éster etílico del ácido 3-metil-2-butenóico (292 μ l, 0,00210 mol) en DMF (10 ml). Se añadió carbonato de cesio (912 mg, 0,00280 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo varias veces con MTBE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-60%/hexanos), proporcionando 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (244 mg, 79%).

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,20 (t, 3H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 443 (M+1).

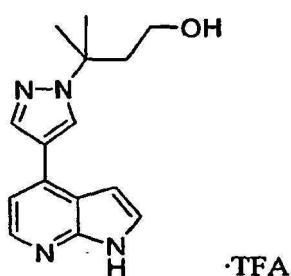
Etapa 2.

30 Se agitó 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (20 mg, 0,0000452 mol) en 1 ml de TFA durante 1 hora. Después, el exceso de TFA se retiró al vacío. El residuo se agitó durante 16 horas en 2 ml de MeOH que contenía 0,5 ml de NH_4OH . La evaporación de los volátiles se siguió de la purificación por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/ H_2O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo, sal trifluoroacetato (5 mg, 26%).

35 RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,19 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,34-8,22 (m a, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,51 (d a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 3,91 (c, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,02 (t, 3H); EM (EN): 313 (M+1).

40 **Ejemplo 58: Sal trifluoroacetato de 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol**

45



50

A una solución de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (213 mg, 0,000481 mol) en THF (5 ml, 0,0616 mol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio en DCM (1,00 M, 1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas tiempo durante el cual la reacción lentamente se calentó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A la mezcla a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió cuidadosamente tartrato de K/Na tetrahidrato en agua. La mezcla se agitó durante 2 horas, después se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dos porciones de agua y una porción de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (185 mg, 96%), que se usó sin purificación adicional. Una porción del alcohol obtenido de esta manera (15 mg, 0,000037 mol) se agitó en TFA (1 ml) durante 2 horas. El TFA se retiró al vacío y el residuo se agitó con 2 ml de MeOH que contenía 0,5 ml de NH_4OH durante 16 horas. Los volátiles se retiraron y el producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/ H_2O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol en forma de la sal trifluoroacetato (8,0 mg, 57%).

65 RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,17 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,32-8,22 (m a, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,53 (d a, 1H),

7,03 (s a, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,62 (s, 6H); EM (EN): 271 (M+1).

Ejemplo 59: Sal trifluoroacetato de 4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo



Etapa 1. 4-Metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

Se añadieron secuencialmente TEA (38,0 μ l, 0,000273 mol) y cloruro de metanosulfonilo (21,1 μ l, 0,000273 mol) a una solución de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (preparado como en el Ejemplo 58) (81 mg, 0,00020 mol) en DCM (4 ml, 0,05 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 horas y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo cuatro veces con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciendo metanosulfonato de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo en bruto (87 mg). EM (EN): 479 (M+1).

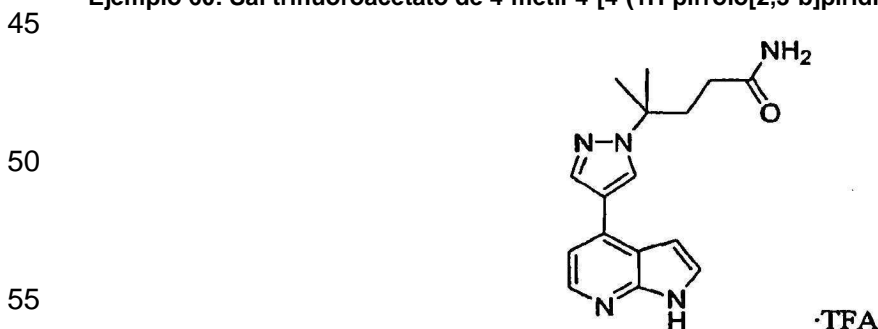
Una mezcla de metanosulfonato de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo (42 mg, 0,000088 mol) y cianuro potásico (46 mg, 0,000702 mol) en DMF (1 ml) se calentó en el reactor de microondas durante 30 min a 125 °C seguido de 30 min más a 135 °C. Después, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con tres porciones de MTBE. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando 61 mg de 4-metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo en bruto, que se usó sin purificación adicional. EM (EN): 410 (M+1).

Etapa 2.

Se agitó 4-metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo (57 mg, 0,00014 mol) en DCM (4 ml) y TFA (1 ml) durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se agitó en 2 ml de MeOH que contenía 0,2 ml de etilendiamina durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron y el producto se aisló de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%) proporcionando 4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo en forma de la sal trifluoroacetato (10 mg, 18%).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,00 (s a, 1H), 2,33-2,21 (m, 4H), 1,61 (s, 6H); EM (EN): 280 (M+1).

Ejemplo 60: Sal trifluoroacetato de 4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanamida



El 4-metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo en bruto (36 mg, 0,000088 mol, véase la preparación en el Ejemplo 59), se agitó en TFA (2 ml) durante 1 hora. La mezcla se concentró para retirar el exceso de TFA y el residuo resultante se agitó en 2 ml de metanol que contenía 0,5 ml de NH₄OH durante 16 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanamida en forma de la sal trifluoroacetato (21 mg, 58%).

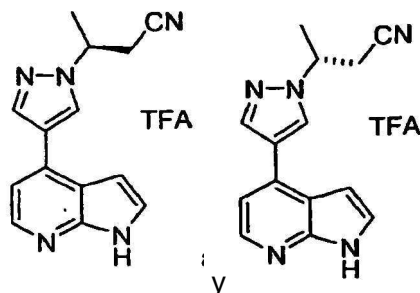
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33-8,21 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,58 (s, 6H); EM (EN): 298 (M+1).

Ejemplo 61: Sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo y sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

5

10

15



20

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00016 mol) en ACN se le añadieron 2-butenonitrilo (0,014 ml, 0,00017 mol) y DBU (0,029 ml, 0,00020 mol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después, los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó sucesivamente con HCl 1,0 N, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Para obtener los enantiómeros en forma sustancialmente pura, se usó el Procedimiento A (véase anteriormente).

25

El residuo en bruto se disolvió en TFA (7 ml, 0,09 mol) y la solución se agitó durante 1 hora. Después, el exceso de TFA se evaporó y después el residuo se agitó con etilendiamina (0,1 ml, 0,001 mol) en metanol (4 ml, 0,09 mol) durante 16 horas. La mezcla se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando sal trifluoroacetato de 3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (35 mg, 61%).

30

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,86 (c, 1H), 3,17 (d, 2H), 1,57 (d, 3H); EM (EN): 252 (M+1).

35

Se prepararon análogos adicionales mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 61 usando diferentes materiales de partida para la alquilación del anillo pirazol. Por ejemplo, los nitrilos α,β-insaturados se prepararon mediante procedimientos análogos a los siguientes, ilustrados por (2E)- y (2Z)-hexenonitrilo: A una solución de terc-butoxido potásico 1,00 M en THF a 0 °C (24,2 ml) se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4,10 ml, 0,025 mol) en THF (30 ml). El baño se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de butanal (2,00 ml, 0,023 mol) en THF (7 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 1,6 g de una mezcla en bruto que contenía tanto (2E)- como (2Z)-hexenonitrilo, que se usó sin purificación adicional en la etapa de alquilación posterior. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,72 (dt, 1H olefina trans), 6,48 (dt, 1H olefina cis), 5,34 (dt, 1H olefina trans), 5,31-5,30 (m, 1H olefina cis).

40

45

Cuando era deseable obtener los enantiómeros en forma sustancialmente pura, se realizó la separación quiral mediante uno de los siguientes procedimientos:

50

A) La separación se realizó sobre el intermedio protegido con SEM después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) por HPLC preparativa quiral (columna OD-H, eluyendo con etanol al 15% en hexanos);

B) La separación se realizó sobre la base libre desprotegida por HPLC preparativa quiral (columna OD-H, eluyendo con etanol al 15% en hexanos);

55

C) La separación se realizó sobre el intermedio protegido con SEM después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) por HPLC preparativa quiral (columna AD-H, eluyendo con etanol al 10% en hexanos);

D) La separación se realizó sobre el intermedio protegido con SEM después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) por HPLC preparativa quiral (columna AD-H, eluyendo con etanol al 15% en hexanos);

60

E) La separación se realizó sobre el intermedio protegido con SEM después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) por HPLC preparativa quiral (columna OD-H, eluyendo con etanol al 20% en hexanos); o

65

F) La separación se realizó sobre el intermedio protegido con SEM después de la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) por HPLC preparativa quiral (columna OD-H, eluyendo con etanol al 30% en

hexanos. Una columna OD-H se refiere a una columna Chiralcel OD-H de Chiral Technologies, Inc de 3 x 25 cm, 5 µm. Una columna AD-H se refiere a una columna ChiralPak AD-H de Chiral Technologies, Inc. 2 x 25 cm, 5 µm. Los resultados se resumen para los compuestos en la Tabla 4 que se indica a continuación.

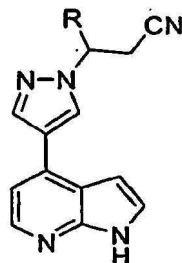
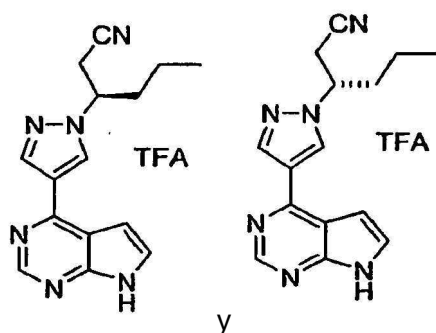


Tabla 4

Ej. N°	Nombre	R	EM (EN) (M+1)	Procedimiento de preparación y separación quiral
62	sal trifluoroacetato de 3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	H	238	Ej. 61
63	sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo y sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo	Pr	280	Ej. 61 Procedimiento B
64	sal trifluoroacetato de (3S)-3-ciclopentil-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo y sal trifluoroacetato de (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo		306	Ej. 61 Procedimiento C
64a	(3S)-3-ciclohexil-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo y (3R)-3-ciclohexil-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo		320	Ej. 61 Procedimiento D

Ejemplo 65: Sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo y sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo



Etapa 1. 4-Cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina (0,86 g, 0,0056 mol) en DMF (20 ml, 0,2 mol) a 0 °C se le añadió en varias porciones hidruro sódico (0,27 g, 0,0067 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos más seguido de una adición gota a gota de cloruro de β-(trimetilsilil)etoxi]-metilo (1,2 ml, 0,0067 mol). La mezcla de

reacción resultante se agitó a 0 °C durante 45 min, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando un aceite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-15%/hexanos), produciendo 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,40 g, 88%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,59 (dd, 2H), 0,97 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 284 (M+1).

Etapa 2. 4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

10 A una mezcla de 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,4 g, 0,0049 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,4 g, 0,0074 mol) en DMF (40 ml, 0,5 mol) se le añadió carbonato potásico (2,0 g, 0,015 mol) en 15 ml de agua. La mezcla se purgó con una corriente continua de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,41 g, 0,00036 mol) y la reacción se calentó a 125 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción diluida se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando una solución en un pequeño volumen de DMF (aproximadamente 2-3 ml). Se añadió agua, causando el material para formar una goma sobre las paredes del matraz. Después, el agua se decantó, y los sólidos se disolvieron en acetato de etilo. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color amarillo. El producto se trituró con éter etílico, produciendo 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina en forma de un polvo de color blanco que se secó al vacío (1 g, 60%).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,80 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,61 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 316 (M+1).

25 Etapa 3.

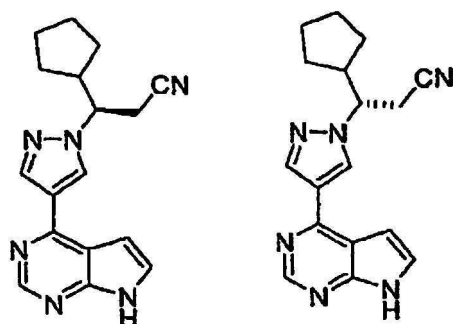
A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,050 g, 0,00016 mol) en ACN (1 ml, 0,02 mol) se le añadió hex-2-enonitrilo (0,100 g, 0,00105 mol) (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) seguido de DBU (60 µl, 0,0004 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El ACN se retiró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1,0 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-70%/Hexano), proporcionando 56 mg del producto, que se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 hora y los disolventes se evaporaron. El producto resultante se agitó con metanol (4 ml, 0,1 mol) que contenía etilendiamina (0,1 ml, 0,001 mol) durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo en forma de la sal trifluoroacetato. Cuando se deseó, los enantiómeros se aislaron en forma sustancialmente pura mediante el Procedimiento A que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 61.

30 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,40-1,10 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); EM (EN): 281 (M+1).

40

Ejemplo 67: (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

45



55

y

60 Etapa 1. (2E)- y (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (235 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (39,9 ml, 0,246 mol) en THF (300 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente seguido de enfrió de nuevo a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota una solución de ciclopentanocarbaldehído (22,0 g, 0,224 mol) en THF (60 ml). El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. La mezcla se repartió entre éter dietílico y agua, el producto

65

acuoso se extrajo con tres porciones de éter seguido de dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una mezcla que contenía 24,4 g de isómeros de olefinas que se usó sin purificación adicional (89%).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, olefina trans), 6,37 (t, 1H, olefina cis), 5,29 (dd, 1H, olefina trans), 5,20 (d, 1H, olefina cis), 3,07-2,95 (m, 1H, producto cis), 2,64-2,52 (m, 1H, producto trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Etapa 2. (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

10 A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) en ACN (300 ml) se le añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (15 g, 0,12 mol) (en forma de una mezcla de isómeros cis y trans) seguido de DBU (15 ml, 0,10 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El ACN se evaporó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con HCl 1,0 N. La capa
 15 acuosa se extrajo de nuevo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos), produciendo un jarabe viscoso transparente, que se disolvió en etanol y se evaporó varias veces para retirar acetato de etilo, proporcionando 19,4 g de un aducto racémico (93%). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa, (OD-H, etanol al 15%/hexanos) y se usaron por separado en la siguiente etapa para generar su producto final correspondiente. Se descubrió que los productos finales (véase Etapa 3) que se obtuvieron a partir de cada uno de los enantiómeros separados eran inhibidores activos de JAK; sin embargo, el producto final obtenido a partir del segundo pico resultado de la elución a partir de la HPLC preparativa era más activo que su enantiómero.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 437 (M+1).

Etapa 3.

30 A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,5 g, 0,015 mol, enantiómero de R o S como se ha aislado anteriormente) en DCM (40 ml) se le añadió TFA (16 ml) y ésta se agitó durante 6 horas. El disolvente y TFA se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se concentró usando un evaporador rotatorio dos veces más para retirar los máximo posible del TFA. Después de esto, el residuo se agitó con etilendiamina (4 ml, 0,06 mol) en metanol (30 ml) durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, se añadió agua y el producto se extrajo en tres porciones de acetato de etilo. Los
 35 extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron, produciendo el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de metanol/DCM). La mezcla resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto (2,68 g, 58%).

40 RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): δ 12,11 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); EM (EN): 307 (M+1).

45 Se prepararon análogos adicionales provistos en las siguientes Tablas mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en, por ejemplo, los Ejemplos 61 y 65, usando diferentes materiales de partida, tales como nitrilos α,β-insaturados en la Etapa 3. El aislamiento de los enantiómeros en forma sustancialmente pura se consiguió mediante el procedimiento de separación quiral indicado que se ha descrito anteriormente (A-F) anterior a la Tabla 4. Cuando el producto se aisló en forma de la amina libre, el producto tras la desprotección se purificó por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%) en lugar de HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%). Esto se denomina como
 50 "modificación G". Los resultados se resumen en la Tabla 5 de acuerdo con la siguiente estructura:

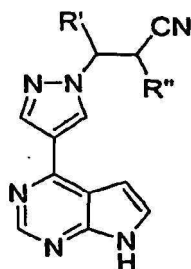
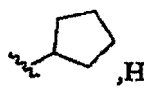
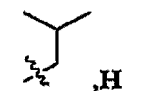
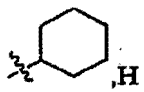



Tabla 5

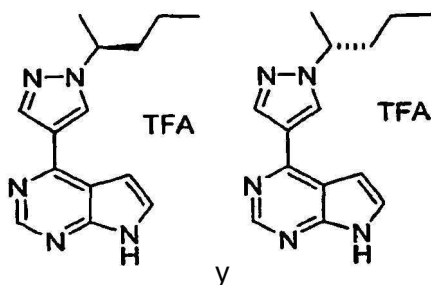
Ej. N°	Nombre	R', R''	EM (EN) (M+1)	Procedimiento de preparación y separación quiral
5 66	sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo y sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo	Me, H	253	Ejemplo 65, Procedimiento A
10 67	(3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y (3S)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		307	Ejemplo 67
15 68	sal trifluoroacetato de 2-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	H, Me	253	Ejemplo 65, No separado
20 68a	(3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo y (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	Et, H	267	Ejemplo 65, modificación G, Procedimiento E
25 68b	(3R)-5-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo y (3S)-5-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo		295	Ejemplo 65, modificación G, Procedimiento A
30 68c	(3R)-3-ciclohexil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y (3S)-3-ciclohexil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		321	Ejemplo 65, modificación G, Procedimiento A
35 68d	(3R)-4-ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo y (3S)-4-ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo		279	Ejemplo 65, modificación G, Procedimiento F
40				

Ejemplo 69: Sal trifluoroacetato de 4-{1-[(1S)-1-metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y sal trifluoroacetato de 4-{1-[(1R)-1-metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

45

50

55



60

65

Una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,050 g, 0,00016 mol) en DMF (2 ml, 0,02 mol) se enfrió en un baño de hielo y a esta se le añadió hidruro sódico (0,013 g, 0,00032 mol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos seguido de una adición de 2-bromopentano (0,030 ml, 0,00024 mol). Después, el baño de refrigeración se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se añadió una porción más de 2-bromopentano (0,015 ml, 0,00012 mol). Después de 45 minutos, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con TFA (3 ml, 0,04 mol) y DCM (3 ml, 0,05 mol) durante 3,5 horas y después el disolvente se retiró al vacío.

Después, el residuo se agitó con NH_4OH (1,5 ml) en MeOH (4 ml) durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa (C 18 eluyendo con un gradiente de ACN/ H_2O que contenía TFA al 0,1%), proporcionando 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de la sal trifluoroacetato (25 mg, 44%).

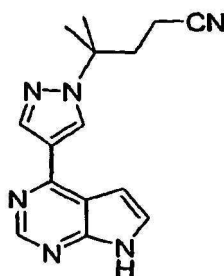
5 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,38-1,09 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); EM (EN): 256 (M+1).

10 El aislamiento de los enantiómeros en forma sustancialmente pura se consiguió mediante separación de la base libre racémica (aislada por cromatografía en columna ultrarrápida después de la desprotección, eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM) usando HPLC (OD-H, eluyendo con isopropanol al 5%/hexanos).

Ejemplo 69a: 4-Metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

15

20



25 Etapa 1. 3-Metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo

Una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12,1 g, 0,0384 mol), ácido 2-butenico, 3-metil-, etil éster (16,0 ml, 0,115 mol) y DBU (14,3 ml, 0,0959 mol) en ACN (100 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), produciendo el producto deseado (15,5 g, 91%).

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (c, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,13 (t, 3H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (EN): 444 (M+1).

35

Etapa 2. 3-Metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol

A una solución de 3-metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (15,4 g, 0,0347 mol) en THF (151 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,00 M en DCM (84,5 ml). La reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento lento a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se inactivó con agua, después se trató con tartrato potásico sódico tetrahidrato y agua. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo el producto deseado (13,8 g, 99%).

40

45

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,65 (dd, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,72 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (EN): 402 (M+1).

Etapa 3. 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol

50

Una solución de 3-metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (13,8 g, 0,0344 mol) en TFA (20 ml) se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó durante 2 horas en una mezcla de metanol (30 ml), hidróxido de amonio (30 ml) y etilendiamina (8 ml). Después, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con varias porciones de IPA al 15%/CH $_2$ Cl $_2$. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando 20 g de un sólido de color blanco. El sólido se trituró con éter y el producto se aisló por filtración, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (7,75 g, 83%).

55

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,22 (t, 2H), 1,74 (s, 6H); EM (EN): 272 (M+1).

60 Etapa 4. Metanosulfonato de 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo

Una solución de 3-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (6,61 g, 0,0244 mol) en DCM (300 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se trató con TEA (3,74 ml, 0,0268 mol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,07 ml, 0,0268 mol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, proporcionando el producto deseado (4,9 g, 57%).

65

RMN ¹H (400 MHz, d₆-dmso): δ 12,45 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 (t, 1H), 1,75 (s, 6H); EM (EN): 254 (M-CH₃SO₃H+1).

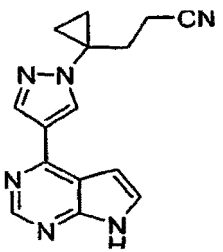
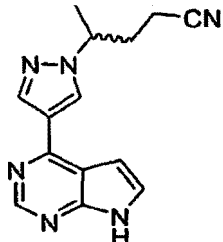
Etapas 5. 4-Metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

Se distribuyeron uniformemente metanosulfonato de 3-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo (2,97 g, 8,50 mmol), DMF (120 ml) y cianuro sódico (6,21 g, 0,127 mol) en seis recipientes para microondas de 20 ml, cada uno de los cuales se calentó en el reactor para microondas durante 4000 segundos a 125 °C. El contenido de los viales se combinó, se diluyó con 400 ml de agua y se extrajo con cinco porciones de 150 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo el producto deseado (1,40 g, 59%).

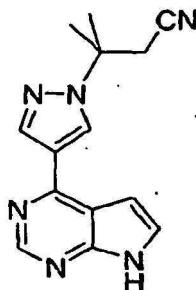
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,52 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 2,38 (dd, 2H), 2,16 (dd, 2H), 1,73 (s, 6H); EM (EN): 281 (M+1).

Los análogos en la Tabla 5a se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 69a. Para el Ejemplo 69b, se usó un aceptor de conjugado y se preparó como se describe en *Perkin Trans. 1*, 2000, (17), 2968-2976, y las Etapas 4 y 5 se realizaron antes de la Etapa 3.

Tabla 5a

Ej. Nº	Estructura	Nombre	EM (EN) (M+1)
69b		3-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopropilpropanonitrilo	279
69c		(4S)- y (4R)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	267

Ejemplo 69d: 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



Etapas 1. Senecionitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (2,0 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0,33 ml, 2,06 mmol) en THF (4 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota acetona (0,20 ml, 2,81 mmol). Después, el baño de refrigeración se eliminó, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante una noche. La reacción se diluyó con agua, las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo

con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional (339 mg, 67%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,10 (s a, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

5 Etapa 2. 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,216 g, 0,684 mmol) en ACN (4 ml, 0,08 mol) se le añadió senecionitrilo en bruto (0,111 g, 1,37 mmol) seguido de DBU (200 μl, 0,002 mol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 23 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ACN se evaporó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl diluido y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-dmsó): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,84 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (EN): 397 (M+1).

A una solución de este producto en DCM a 0 °C se le añadió TFA suficiente para comprender el 20% del volumen total. La solución se agitó a esta temperatura durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se agitó con metanol (10 ml) y etilendiamina (0,4 ml, 0,006 mol) durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto (25 mg, 14%).

RMN ¹H (300 MHz, d₆-dmsó): δ 12,08 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,73 (s, 6H); EM (EN): 267 (M+1).

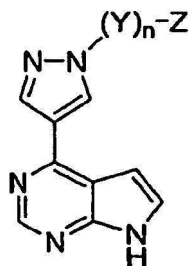
Los Ejemplos 69e y 69f en la Tabla 5b se prepararon mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 69d, con nitrilos insaturados preparados de acuerdo con los procedimientos bibliográficos publicados o mediante el procedimiento en la Etapa 1.

Tabla 5b

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (EN) (M+1)
69e		3-etil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] pentanonitrilo	295
69f		1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclopropilacetnitrilo	265

Se prepararon análogos adicionales mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 69, usando diferentes materiales de partida, tales como compuestos de bromuro o mesilato alternativos para la etapa de sustitución nucleófila. Cuando se obtuvo la amina libre en forma del producto, el producto se purificó después de la desprotección por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en DCM) o por HPLC preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%). Los resultados se resumen para los compuestos enumerados en la Tabla 6.

5



10

Tabla 6

15

Ej. Nº	Nombre	-(Y)o-Z	EM (EN) (M+1)
70	4-1-[(2R)-(pirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina		269
71	4-(1-[(2R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		347
73	sal trifluoroacetato de 2-metil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanoato de etilo		300

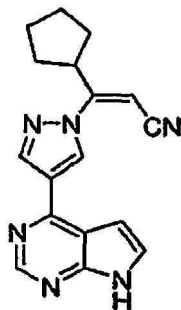
20

25

30

Ejemplo 74: (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-acrilonitrilo

35



40

45

Etapas 1. 3-Ciclopentilprop-2-inenitrilo

50

A una solución de ciclopentilacetileno (0,50 g, 5,3 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió n-butil litio 2,5 M en hexano (2,23 ml). La mezcla se agitó durante 15 min seguido de la adición gota a gota de cianato de fenilo (0,70 g, 5,8 mmol) en THF (3 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente. En la mezcla de reacción se vertió NaOH 6 N y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos se lavaron con NaOH 6 N y con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando producto (600 mg, 95%).

55

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,81-2,68 (m, 1H), 2,07-1,54 (m, 8H).

Etapas 2. (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acrilonitrilo

60

A una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,40 g, 1,2 mmol) y 3-ciclopentilprop-2-inenitrilo (0,30 g, 2,5 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió carbonato potásico (0,09 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante 35 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera y la porción acuosa se extrajo con tres volúmenes de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), produciendo el producto deseado (290 mg, 53%).

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,21 (s,

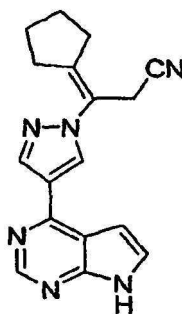
1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (EN): 435 (M+1).

5 Etapa 3. (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acrilonitrilo

Una solución de (2Z)-3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acrilonitrilo (0,030 g, 0,069 mol) en DCM (3 ml) y TFA (2 ml) se agitó durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto se agitó con THF (1,5 ml), hidróxido sódico, una solución acuosa al 50% (0,75 ml) y agua (0,75 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl conc. El producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (16 mg, 76%).

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-dmsó): δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 6H); EM (EN): 305 (M+1).

15 **Ejemplo 75: 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo**



30 Etapa 1. 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una suspensión de 3-ciclopentilprop-2-inenitrilo (0,4 g, 0,003 mol) en ACN (10 ml) se le añadieron 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,53 g, 1,7 mmol) y DBU (0,33 ml, 2,2 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl diluido. La porción acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl diluido y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), produciendo el producto deseado (540 mg, 74%).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2h), 1,85 (dddd, 2H), 1,73 (dddd, 2H), 0,91 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 435 (M+1).

45 Etapa 2. 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

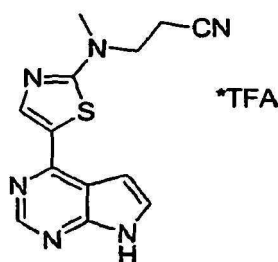
Una solución de 3-ciclopentilideno-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,030 g, 0,069 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (2 ml) se agitó durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron al vacío y el producto se agitó con hidróxido sódico, una solución acuosa al 50% (0,75 ml) y agua (0,75 ml) y THF (1,5 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (7 mg, 33%).

50 RMN ¹H (400 MHz, d₆-dmsó): δ 12,23-12,01 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,76 (dddd, 2H), 1,65 (dddd, 2H); EM (EN): 305 (M+1).

55 **Ejemplo 76: Sal trifluoroacetato de 3-metil[5-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]aminopropanonitrilo**

60

65



5
10

Etapa 1. 4-(1,3-Tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15
20

Se disolvieron 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 0,0106 mol) y 1,3-tiazol (7,50 ml, 0,106 mol) en N,N-dimetilacetamida (40,0 ml). La solución se distribuyó en porciones iguales en cuatro recipientes para microondas de 20 ml. Después, a cada recipiente de reacción se le añadió acetato potásico (0,777 g, 7,93 mmol) seguido de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,60 g, 2,1 mmol). Cada recipiente de reacción se calentó a 200 °C en el reactor de microondas durante 30 minutos. Las reacciones se combinaron y la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto deseado (2,25 g, 64%).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); EM (EN): 333 (M+1).

25

Etapa 2. 4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

30
35

Se añadió gota a gota n-butil litio 2,5 M en hexano (0,860 ml) a una solución a -78 °C de 4-(1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (550 mg, 0,0016 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C seguido de la adición lenta de tetrabromuro de carbono (658 mg, 0,00198 mol) en forma de una solución en THF (10 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se inactivó con una pequeña cantidad de cloruro de amonio saturado, se diluyó con éter y se secó sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de la filtración y la concentración se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), proporcionando el producto deseado (387 mg, 57%).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,92 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); EM (EN): 411, 413 (M+1).

40

Etapa 3. 4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una solución de 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (370 mg, 0,90 mmol) en DCM (5,0 ml) y TFA (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, la mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en metanol (2 ml) y se añadió etilendiamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), el precipitado se aisló por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de DCM, proporcionando el producto deseado (182 mg, 72%).
RMN ¹H (300 MHz, d₆-dmsó): δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); EM (EN): 281,283 (M+1).

45

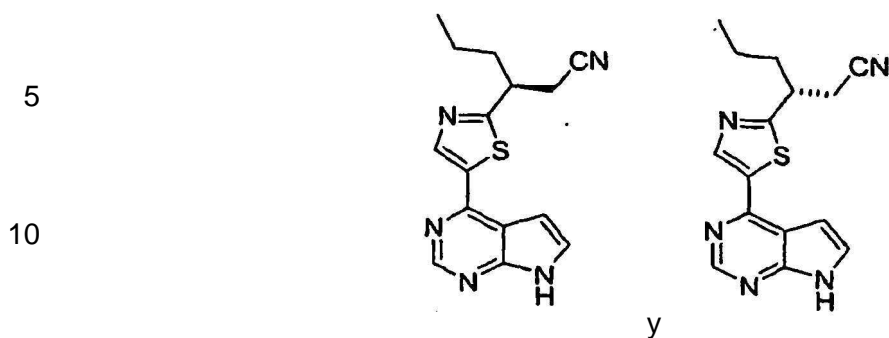
Etapa 4. 3-Metil[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]aminopropanonitrilo

50
55

Una solución de 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (31 mg, 0,11 mmol) y 3-(metilamino) propionitrilo (103 µl, 0,00110 mol) en DMF (1,0 ml, 0,013 mol) se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%) y de nuevo por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), produciendo el producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato (30 mg, 68%).
RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,25 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,94 (t, 2H); EM (EN): 285 (M+1).

60
65

Ejemplo 77: (3S)- y (3R)-3-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexano-nitrilo



15 Etapa 1. N-Metoxi-N-metilbutanamida

A una mezcla de ácido butanoico (1,01 g, 0,0115 mol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,12 g, 0,0115 mol) en DCM (50 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (5,6 g, 0,013 mol) y TEA (3,2 ml, 0,023 mol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter/hexanos). El disolvente se retiró (235 mbar/40 °C), proporcionando el producto (1,33 g, 88%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

25 Etapa 2. 1-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-butan-1-ona

Se añadió gota a gota lentamente n-butil litio 2,5 M en hexano (878 µl) a una solución a -78 °C de 4-(1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (501 mg, 1,37 mmol) en THF (20 ml). Después de 45 minutos, se añadió N-metoxi-N-metilbutanamida (0,360 g, 2,74 mmol). La reacción continuó a -78 °C durante 30 min, y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto (235 mg, 42%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); EM (EN): 403 (M+1).

Etapa 3. (2E)- y (2Z)-3-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-1-enonitrilo

40 A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,605 ml) en THF (4,0 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (0,102 ml, 0,634 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-ona (232 mg, 0,576 mmol) en THF (3,0 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, después la mezcla en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos), proporcionando el producto en forma de una mezcla de isómeros de olefina (225 mg, 92%).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), isómero principal: δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); EM (EN): 426 (M+1).

50 Etapa 4. (3S)- y (3R)-3-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexanonitrilo

55 Se mezcló acetato cúprico, monohidrato (0,7 mg, 0,004 mmol) y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (2 mg, 0,004 mol) en tolueno (0,24 ml). Se añadió PMHS (30 µl). La mezcla se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de (2E)-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-2-enonitrilo (51 mg, 0,12 mol) en tolueno (0,24 ml) y finalmente, alcohol terc-butílico (0,043 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla en bruto se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), proporcionando el producto deseado (39 mg, 76%).

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 3H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 428 (M+1).

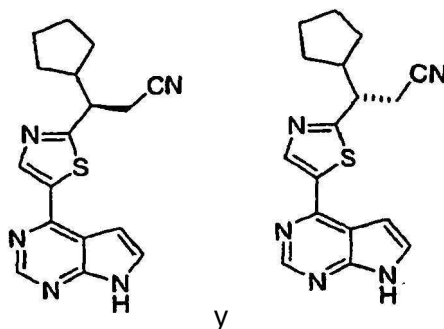
Etapa 5. (3S)- y (3R)-3-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexanonitrilo

65 Se añadió TFA (1,0 ml) a una solución de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexanonitrilo (36 mg, 0,084 mmol) en DCM (4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se disolvió de nuevo en metanol (3 ml), al que se le añadió etilendiamina

(0,1 ml). Después de un tiempo de reacción de 2 horas, la mezcla se concentró y se purificó directamente por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (10 mg, 40%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,96 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); EM (EN): 298 (M+1).

Ejemplo 78: (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo



A una solución de (2E)- y (2Z)-3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]acrilonitrilo (199 mg, 0,440 mmol) (preparada, por ejemplo, como en el Ejemplo 77, etapas 1 a 3) en una mezcla de etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Después, se sometió a 344,74 kPa (50 psi) de H₂ hasta que la reacción se completó. La filtración y la retirada del disolvente proporcionaron un aceite que se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (1 ml). La solución se agitó hasta que se consumió el material de partida y después la mezcla se concentró y se disolvió de nuevo en metanol (3 ml), al que se le añadió etilendiamina (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (36 mg, 25%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,34 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,40-1,24 (m, 2H); EM (EN): 324 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 5c se prepararon (en forma de mezclas racémicas) como se ha descrito mediante el Ejemplo 77, 78 u 86, como se indica en la siguiente tabla, usando diferentes amidas de Weinreb (como se ha preparado en el Ejemplo 77, Etapa 1):

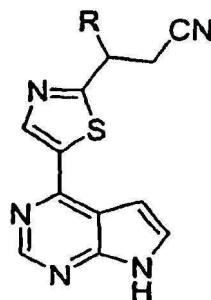


Tabla 5c

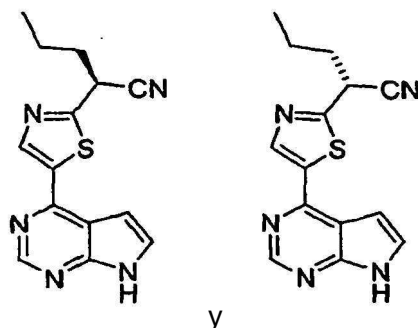
Ej. N°	Nombre	R	EM (EN) (M+1)	Procedimiento de preparación
5 79	5-metil-3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-hexanonitrilo		312	Ej. 77
10 80	3-piridin-3-il-3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-propanonitrilo		333	Ej. 78
15 81	3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo		411,413	Ej. 77
20 82	5-2-ciano-1-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-etilnicotinonitrilo		358	Ej. 77 a Etapa 4, después Ej. 431 excluyendo la purificación, después Ej. 77, Etapa 5
25 83	3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo	Me	270	Ej. 86, Etapa 3 sometido a las condiciones del Ej. 77, Etapas 4 a 5
30 83A	3-piridin-4-il-3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo		333	Ej. 78
35 83B	Sal trifluoroacetato de 4-2-ciano-1-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-etilpiridina-2-carbonitrilo		358	Ej. 77 a Etapa 3, después Ej. 431 excluyendo la purificación, después Ej. 78, purificado por HPLC prep./EM usando H2O/ACN que contenía TFA al 0,1%
40 83C	3-piridin-2-il-3-[5-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo		333	Ej. 78

Ejemplo 84: (2S)- y (2R)-2-[5-(7H-Pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentano-nitrilo

45

50

55



60 Etapa 1. (2S)- y (2R)-2-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanonitrilo

65 A una mezcla de 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-ona (preparada como en el Ejemplo 77) (101 mg, 0,251 mmol) e isocianuro de p-tolilsulfonil-metilo (147 mg, 0,753 mmol) en una mezcla de DMSO (5,0 ml) y etanol (61 μ l) se le añadió terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (753 μ l). Después, la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la

mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado, seguido de agua. El producto se extrajo con éter, los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto (39 mg, 25%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 3,55 (dd, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H); EM (EN): 414 (M+1).

Etapa 2. (2S)- y (2R)-2-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanonitrilo

10 Una solución de 2-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanonitrilo (59 mg, 0,093 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró y después el residuo se disolvió en metanol (3 ml), al que después se le añadió etilendiamina (0,3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (20 mg, 76%).

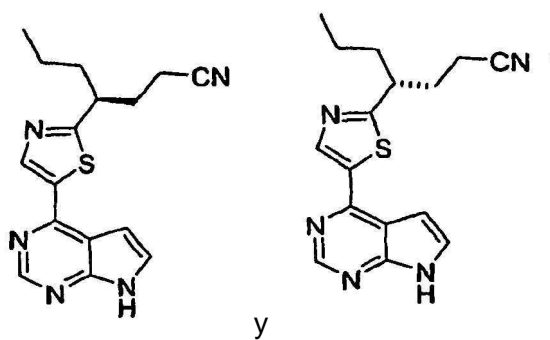
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,04 (t, 3H); EM (EN): 284 (M+1).

Ejemplo 85: (4S)- y (4R)-4-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]heptano-nitrilo

20

25

30



35 A una solución de fosonoacetato de trietilo (188 mg, 0,838 mmol) en THF (6,0 ml) a 0 °C se le añadió terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (840 µl). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente seguido de enfriamiento de nuevo a 0 °C, momento en el que se añadió 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-ona (preparada como en el Ejemplo 77) (225 mg, 0,559 mmol) en THF (4,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, momento en el que se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó el producto en forma de una mezcla de isómeros de olefina (222 mg, 84%). EM (EN): 473 (M+1).

40

45 Se disolvió 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-2-enoato de etilo en forma de una mezcla de isómeros (2E) y (2Z) (222 mg, 0,470 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%-C. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno, provista con un globo, durante 16 horas. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron el producto deseado (201 mg, 90%). EM (EN): 475 (M+1).

45

50 A una solución de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il] hexanoato de etilo (201 mg, 0,423 mmol) en THF (5,0 ml) a -78 °C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,00 M en DCM (1,06 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a -10 °C durante 1,5 horas seguido de la adición de tartrato potásico sódico tetrahidrato, agua y éter. La mezcla se agitó durante 1 hora, después las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (176 mg, 96%). EM (EN): 433 (M+1).

55

60 Una solución de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexan-1-ol (88 mg, 0,20 mmol) en TFA (2 ml) se agitó durante 30 minutos. Después, el TFA se evaporó y el residuo se agitó en metanol (2 ml) que contenía etilendiamina (0,2 ml) y una gota de agua durante 30 minutos. La purificación a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%) proporcionó el producto deseado (36 mg, 58%). EM (EN): 303 (M+1).

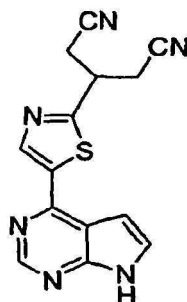
60

65 A una mezcla de 3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexan-1-ol (36 mg, 0,12 mmol) y TEA (19,9 µl, 0,143 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (11,0 µl, 0,143 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la solución se concentró y se disolvió en DMSO (1,6 ml) y se añadió cianuro sódico (23

mg, 0,48 mmol). Después, la mezcla se calentó a 125 °C en el microondas durante 30 minutos. Después, la mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (10 mg, 27%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,37 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); EM (EN): 312 (M+1).

Ejemplo 86: 3-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanodinitrilo



Etapa 1. N-Metoxi-2-[(4-metoxibencil)oxi]-N-metilacetamida

A una mezcla de ácido [(4-metoxibencil)oxi]acético (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, págs. 2837-2841) (6,86 g, 0,0350 mol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,41 g, 0,0350 mol) en DCM (100 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (17 g, 0,038 mol) seguido de TEA (9,7 ml, 0,070 mol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la solución se lavó con agua, HCl 0,5 M, NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (éter/hexanos) proporcionó el producto deseado (5,75 g, 69%).

Etapa 2. 2-[(4-Metoxibencil)oxi]-1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]etanona

A una solución de 4-(1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,12 g, 6,38 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C se le añadió lentamente gota a gota n-butil litio 2,5 M en hexano (3,06 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió N-metoxi-2-[(4-metoxibencil)oxi]-N-metilacetamida (2,29 g, 9,56 mmol). La reacción se continuó durante 30 minutos tras la adición, a -78 °C, después el baño de refrigeración se retiró, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter. Los extractos se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), proporcionando el producto deseado (2,16 g, 66%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); EM (EN): 511 (M+1).

Etapa 3. (2E)- y (2Z)-4-[(4-Metoxibencil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]but-2-enonitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1 M en THF (4,44 ml) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 0,0046 mol). El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-[(4-metoxibencil)oxi]-1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]etanona (2,16 g, 0,00423 mol) en THF (20 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, después se interrumpió con una pequeña cantidad de cloruro de amonio saturado, se diluyó con éter, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-35%/hexanos proporcionó el producto deseado en forma de una mezcla de isómeros de olefina en cantidades casi iguales (1,76 g, 78%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 5,70 (s, 4H), 4,75 (s; 2H), 4,72 (d, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,96-0,90 (m, 4H), -0,05 (s, 9H), -0,054 (s, 9H); EM (EN): 534 (M+1).

Etapa 4. 4-[(4-Metoxibencil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo

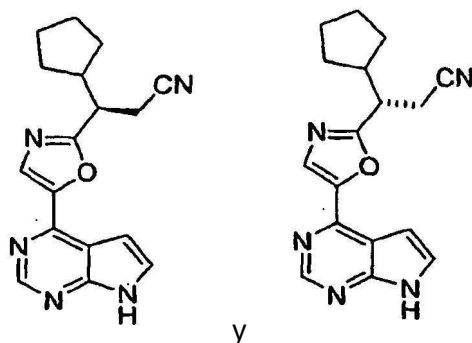
Se disolvió (2E)- y (2Z)-4-[(4-metoxibencil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]but-2-enonitrilo (880 mg, 1,6 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%-C. La mezcla se agitó en 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado (0,85 g, 99%). EM (EN): 536 (M+1).

Etapa 5. 3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanodinitrilo

Se trató 4-[(4-metoxibencil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo (251 mg, 0,468 mmol) en DCM (10 ml) con diclorodicianoquinona (DDQ) (434 mg, 1,87 mmol) seguido de agua (376 μ l). Después de 1,5 horas, se añadieron bicarbonato sódico saturado y agua y la reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Una solución del 4-hidroxi-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo que se ha preparado anteriormente en DCM (12 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con TEA (130 μ l, 0,94 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (73 μ l, 0,94 mmol). Después de un tiempo de reacción de 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió cianuro sódico (110 mg, 2,3 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) proporcionaron el producto deseado (14 mg, 7%). EM (EN): 425 (M+1).

Una solución de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanodinitrilo (14 mg, 0,033 mmol) en DCM (3 ml) que contenía TFA (0,6 ml) se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en metanol (2 ml) al que después se le añadió etilendiamina (0,4 ml). Después de un tiempo de reacción de 1 hora, el producto se purificó por HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto deseado (6 mg, 62%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-dmsó): δ 12,27 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,17 (d, 4H); EM (EN): 295 (M+1).

Ejemplo 87: (3R)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-propanonitrilo, y (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo

Etapa 1. 4-(1,3-Oxazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,440 g, 1,55 mmol), 1,3-oxazol (0,306 ml, 4,65 mmol), acetato potásico (0,456 g, 4,65 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,179 g, 0,155 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8,0 ml) se calentó a 200 °C en el reactor de microondas durante 30 minutos. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto (330 mg, 67%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 317 (M+1).

Etapa 2. Ciclopentil[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]metanona

Se añadió gota a gota lentamente n-butil litio en hexano (1,6 M, 0,30 ml) a una solución a -78 °C de 4-(1,3-oxazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (140,0 mg, 0,44 mmol) en THF (10,0 ml). Después de 20 minutos, se añadió dicloruro de cinc 1,0 M en éter (0,53 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 0 °C. Después de esto, se añadió yoduro de cobre (I) (84 mg, 0,44 mmol) y esta mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Después, se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (108 μ l, 0,885 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora más, momento en el cual se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La

cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto (97 mg, 53%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,56 (t, 1H), 2,23-1,56 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 413 (M+1).

5 Etapa 3. (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo

10 A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,355 ml) y THF (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (66 mg, 0,37 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de ciclopentil[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]metanona (1,40E2 mg, 0,338 mmol) en THF (2,0 ml). Después de un tiempo de reacción de 3 horas, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y la cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto deseado en forma de una mezcla de isómeros de olefina (89 mg, 60%). EM (EN): 436 (M+1).

15 A una mezcla de acetato cúprico, monohidrato (4,0 mg, 0,020 mmol) y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenil-fosfina) (11 mg, 0,020 mmol) en tolueno (0,40 ml, 0,0038 mol) se le añadió PMHS (50 μl). La mezcla resultante se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de (2E)- y (2Z)-3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]acrilonitrilo (88 mg, 0,20 mmol) en tolueno (0,40 ml), y después alcohol terc-butílico (0,072 ml). Después del fallo al reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió más cantidad de acetato cúprico monohidrato y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,10 mol equivalentes cada uno) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), proporcionando el producto deseado (21 mg, 23%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,96 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 7H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 438 (M+1).

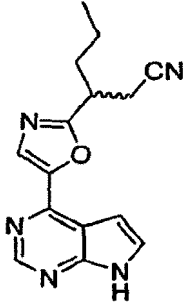
30 Etapa 4. (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-propanonitrilo

35 Una solución de 3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmol) se agitó con TFA (0,1 ml) en DCM (0,2 ml) durante 6 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se agitó durante una noche con etilendiamina (0,1 ml) en metanol (0,2 ml). El disolvente se retiró al vacío. El producto deseado se obtuvo a través de HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%) (5,3 mg, 38%).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,25 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,80-1,51 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 2H); EM (EN): 308 (M+1).

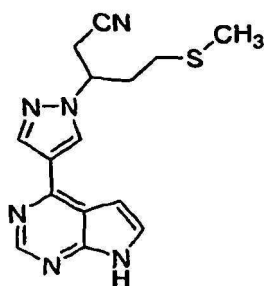
El siguiente compuesto de la Tabla 5d también se preparó en forma de una mezcla racémica, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 anterior.

Tabla 5d

Ej. N°	Estructura	Nombre	R	EM (EN) (M+1)
88		3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-hexanonitrilo	Pr	282

60 Ejemplo 90: 5-(Metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-nitrilo

65



Etapa 1. (2E)-5-(Metiltio)pent-2-enonitrilo

A una mezcla a 0 °C de [cloro(trifenil)fosforanil]ACN (2,5 g, 0,0073 mol) en THF (10 ml, 0,1 mol) se le añadió TEA (2,0 ml, 0,014 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El baño de hielo se retiró durante 30 min y después la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió una solución de 3-(metiltio)-propanol (0,68 ml, 0,0072 mol) en THF (1 ml, 0,02 mol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó 3 veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, dando 2,1 g de un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró con MTBE y se filtró. El filtrado se lavó con HCl 1 N, agua, NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 0,62 g de un aceite de color naranja (rendimiento del 44%, trans:cis - 2:1).
RMN ¹H para trans (400 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (1H, m); 5,14 (1H, d); 2,6 (2H, m); 2,55 (2H, t); 2,1 (3H, s).

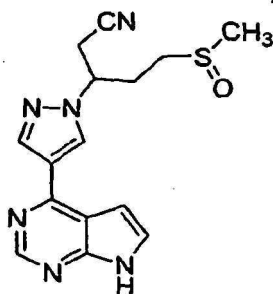
Etapa 2. 5-(Metiltio)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,30 g, 0,00095 mol), (2E)-5-(metiltio)pent-2-enonitrilo (0,28 g, 0,0016 mol) y DBU (45 µl, 0,00030 mol) en ACN (3 ml, 0,06 mol) se agitó a ta durante 5 días. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, dando un aceite de color naranja. El aceite en bruto se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 30-70%/hex, dando 0,35 g de un aceite incoloro (rendimiento del 83%).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,48 (1H, d); 6,84 (1H, d); 5,75 (2H, s); 4,95 (1H, a); 3,6 (2H, t); 3,1 (2H, m); 2,58 (2H, m); 2,28 (2H, m); 2,1 (3H, s); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H): 443.

Etapa 3. 5-(Metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

Una solución de 5-(metiltio)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo (0,35 g, 0,00079 mol) en THF (4 ml, 0,05 mol) y HCl 3,0 M (HCl) en agua (4 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, dando un aceite de color naranja pálido. El aceite se agitó en etanol (3 ml, 0,05 mol) e hidróxido de amonio 8,0 M en agua (1 ml) durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por CLEM prep. (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%), dando 125 mg de una espuma de color blanco. La espuma de color blanco se trituró con MTBE (~1,5 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó, dando 80 mg del producto (rendimiento del 32%).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,38 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,39 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,44 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,75 (2H, s); 4,9 (1H, a); 3,05 (2H, m); 2,5 (2H, m); 2,23 (2H, d); 2,1 (3H, s). EM (M+H): 313.

Ejemplo 91: 5-(Metilsulfinil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

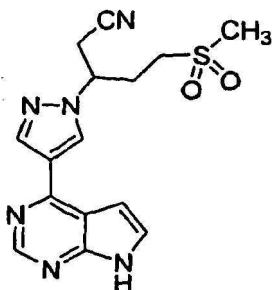


Una solución de 5-(metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo (0,065 g, 0,00021 mol) y peróxido de hidrógeno (0,022 ml, 0,00023 mol) en ACN (1 ml, 0,02 mol) se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC, dando 21 mg de un sólido. El sólido se trituró con MTBE (1 ml)/DCM (10 gotas). El sólido se filtró y se lavó, dando 13 mg de un sólido de color blanco (rendimiento del 20%) que

se secó de ta a 50 °C durante 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,95 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,4 (2H, m); 7,4 (1H, d); 6,8 (1H, s); 4,9 (1H, a); 3,15 (2H, m); 3,0 (2H, m); 2,8-2,5 (2H, m); 2,6 (3H, s). EM (M+H): 329.

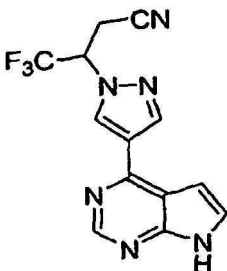
5 **Ejemplo 92: 5-(Metilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo**



Una solución de 5-(metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo (0,040 g, 0,00013 mol) y peróxido de hidrógeno (0,5 ml, 0,005 mol) en ACN (1 ml, 0,02 mol) se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se purificó por HPLC, dando 16 mg de un vidrio/sólido de color blanco que se trituró con EtOH (-0,8 ml), dando 13 mg de un sólido de color blanco (rendimiento del 30%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (1H, s); 8,48 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,43 (1H, d); 6,8 (1H, s); 5,0 (1H, a); 3,4 (2H, m); 3,2-3,0 (2H, m); 2,8-2,5 (2H, m); 2,95 (3H, s). EM (M+H): 345.

25 **Ejemplo 93: 4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-butironitrilo**



Etapa 1. 4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanenitrilo

Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,9 g, 0,022 mol), (2E)-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo (2,8 g, 0,023 mol) y DBU (0,18 ml, 0,0012 mol) en ACN (70 ml, 1 mol) se agitó durante 20 min. La reacción se filtró y el filtrado se retiró por evaporación rotatoria, dando un aceite de color naranja. El aceite en bruto se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 20-50%/hex, dando 9,1 g de un sólido/aceite (rendimiento del 96%). Se separó un enantiómero individual (pico 2) por cromatografía en columna quiral (columna OD-H, EtOH al 30%/hex) en forma de un sólido/vidrio verdusco (3,3 g, rendimiento del 32%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,45 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,2 (1H, m); 3,6 (2H, t); 3,7-3,3 (2H, m); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H): 438.

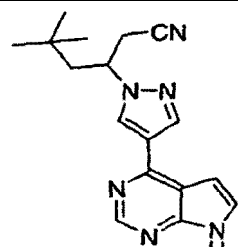
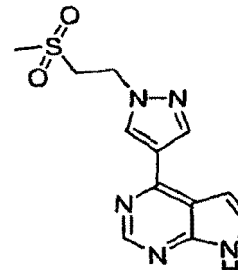
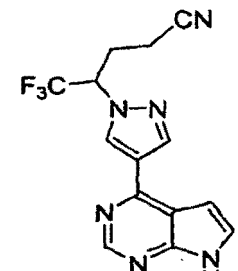
Etapa 2. 4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-butironitrilo

Una solución de 4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (3,1 g, 0,0071 mol) de la Etapa 1 en THF (35 ml, 0,43 mol) y HCl 3,0 M en agua (35 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, dando un aceite/vidrio de color naranja verdusco. El aceite se agitó con acetato de etilo y NaHCO₃ sat. (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se redujeron por evaporación rotatoria, dando un residuo de aceite/vidrio. El residuo se agitó en etanol (20 ml, 0,3 mol) e hidróxido de amonio 8,0 M en agua (10 ml) durante un fin de semana. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, dando una espuma/sólido de color naranja pálido. El producto en bruto se sometió a cromatografía con MeOH al 0-7%/DCM, NH₄OH al 0-0,7%, dando 3 g de una pasta/sólido de color naranja pálido. El sólido se recristalizó en EtOH, dando 1,6 g de cristales de color blanquecino (rendimiento del 74%).

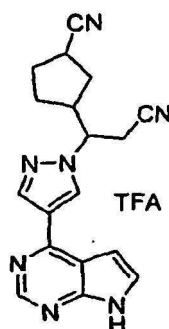
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,2 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 7,63 (1H, d); 6,96 (1H, d); 6,01 (1H, m); 3,7 (2H, m). EM (M+H): 306,

Los siguientes compuestos de la Tabla 5e se prepararon como se indica en la columna marcada "Prep. Ej. N°"

Tabla 5e

Ej. N°	Estructura	Nombre	EM (M+H)	Prep. Ej. N°
5 10 94		5,5-Dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-hexanonitrilo	308	61 modificación G
15 20 95		4-[1-(2-Metanosulfonil-etil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	291	61 modificación G
25 30 96		5,5,5-Trifluoro-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-pentanonitrilo	320	59 modificación G

Ejemplo 97: Trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-ciclopentano-carbonitrilo



Etapla 1: 3-(Dimetoximetil)ciclopentanocarbaldéido

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se disolvió 2-norborneno (5,500 g, 0,05841 mol) en DCM (198,0 ml) y metanol (38,5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se pasó ozono a través de la reacción hasta que se volvió de color azul y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, se pasó nitrógeno a través durante 20 minutos y se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,95 g, 0,0055 mol). La reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 90 minutos. A la reacción se le añadió bicarbonato sódico (1,67 g, 0,0199 mol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos y se añadió sulfuro de dimetilo (9,4 ml, 0,13 mol). La reacción se agitó durante 16 horas y se redujo por evaporación rotatoria para dar ~50 ml. La reacción se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se separaron al vacío. La reacción se destiló a 135 °C (temperatura de baño) a alto vacío de bomba, dando el producto (7,5 g) en forma de una mezcla ~2:1 de diastereómeros.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 9,64 y 9,62 (d, 1H), 4, 15 y 4,12 (s, 1H), 3,35 y 3,34 (s, 6H), 2,77 m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,35-2,00 (m, 6H).

Etapa 2. (2E,Z)-3-[3-(Dimetoximetil)ciclopentil]acrilonitrilo

5 A un matraz que contenía una solución a 0 °C de t-BuOK en THF (1,0 M, 6,10 ml) se le añadió una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,1 g, 6,4 mmol) en THF (8 ml). El baño de refrigeración se retiró, la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota una solución de 3-(dimetoximetil)ciclopentanocarbaldehído (1,00 g, 5,81 mmol) en THF (2 ml). Brevemente, después de que se completara la adición, comenzaron a formarse partículas similares a gel de color naranja y después se aproximadamente 1 hora la reacción se volvió gelatinosa. La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas momento en el que el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se lavó con más cantidad de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se redujo al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con 6:1 de hexanos:EtOAc + ETA al 1%, obteniendo el producto en forma de una mezcla 1:1 de isómeros E/Z (760 mg, 61%).

10

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ protones vinílicos a 6,69 (m, 0,5H), 6,37 (m, 0,5H), 5,32 (m, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), protón de acetal metino a 4,14 (m, 1H), protones de etilo a 3,34 (s, 6H).

Etapa 3. 3-[3-(Dimetoximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

20 A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (230 mg, 0,74 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió (2E,Z)-3-[3-(dimetoximetil)ciclopentil]acrilonitrilo (289 mg, 1,48 mmol) seguido de DBU (300 µl, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que el análisis por CLEM y TLC indicaron la reacción completa. La reacción se redujo a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto en forma de una mezcla de diastereómeros (293 mg, 77%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,36 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 3,26 (s, 1,5H), 3,12 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,0-1,0 (m, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,56 (s, 9H). EM (EI) m/z = 511,3 (M+H).

Etapa 4. 3-(3-Formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

35 A una solución de 3-[3-(dimetoximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (293 mg, 0,574 mmol) en THF (4,5 ml) se le añadió HCl acuoso (1,0 M, 1,5 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2,5 horas punto en el que el análisis por TLC y CLEM indicaron la desprotección completa para dar el aldehído correspondiente. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaHCO₃ sat., después con NaCl sat., después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se separó a sequedad dejando el producto en bruto en forma de una mezcla de diastereómeros.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (d, 0,5H), 9,64 (d, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,84 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,41 (d, 0,5H), 7,40 (d, 0,5H), 6,80 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,68 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,1-1,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,058 (s, 9H). EM (EI) m/z = 465,1 (M+H).

Etapa 5. 3-3-[(E,Z)-(Hidroxiimino)metil]ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

50 A una solución de 3-(3-formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (336 mg, 0,000723 mol) en CH₃OH (5,0 ml, 0,12 mol) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (60 mg, 0,00087 mol) y KHCO₃ (110 mg, 0,0011 mol) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la reacción completa. La reacción se redujo a sequedad al vacío, el residuo se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después NaCl sat., después se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dejando el producto en bruto, que se llevó a la reacción posterior sin purificación. La RMN indicó la desaparición de los protones de aldehído. EM (EI) m/z = 480,2 (M+H).

55

Etapa 6. 3-(2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)ciclopentanocarbonitrilo.

60 A una solución de 3-3-[(E,Z)-(hidroxiimino)metil]ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (324 mg, 0,67 mmol) en piridina (1,2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (210 µl, 2,7 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2,5 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la reacción completa. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después HCl 0,1 N, después NaCl sat. y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el

65

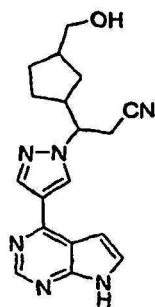
producto en forma de una mezcla de diastereómeros (164 mg, 52%). Después, los diastereómeros se separaron por HPLC quiral, proporcionando cuatro diastereómeros distintos, que se tomaron directamente en la etapa de desprotección. EM (EI) $m/z = 462,1$ (M+H).

5 Etapa 7. Trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-ciclopentano-carbonitrilo

Después, los cuatro diastereómeros se desprotegeron por separado de esta manera representativa. A 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentanocarbonitrilo (35 mg, 0,076 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente punto en el que el análisis por CLEM indicó la escisión completa para dar el intermedio de N-hidroximetilo. El disolvente se retiró y al residuo se le añadió metanol (1,0 ml) seguido de etilendiamina (40 μl , 0,61 mmol), la reacción se agitó durante 16 horas punto en el que el análisis por CLEM indicó la reacción completa. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por CLEM preparativa, proporcionando el producto en forma de una sal TFA. Los experimentos de NOE confirman que todos los isómeros tienen geometría *cis* en el anillo ciclopentilo. Los isómeros 1 y 2: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 4H), 1,67 (m, 2H). Isómeros 3 y 4: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 2H). EM (EI) $m/z = 332,2$ (M+H).

Ejemplo 98: 3-[3-(Hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

25



30

35

Etapa 1: 3-[3-(Hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsililetoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

40

Una solución de 3-(3-formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50,0 mg, 0,108 mmol) en metanol (280 μl) se enfrió a 0 °C y después se añadió tetrahidrobórato sódico (14 mg, 0,37 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, punto en el que el análisis por CLEM y TLC indicaron la reacción completa. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N (3 gotas) y metanol (1 ml) seguido de la adición de NaHCO_3 acuoso y CHCl_3 . Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con más cantidad de CHCl_3 . La capa orgánica combinada se lavó con NaCl sat., se secó sobre MgSO_4 y se redujo a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto en forma de una mezcla de diastereómeros (37,4 mg, 74%).

45

50

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,2-1,0 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,059 (s, 9H). EM (EI) $m/z = 467,2$ (M+H).

Etapa 2. 3-[3-(Hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

55

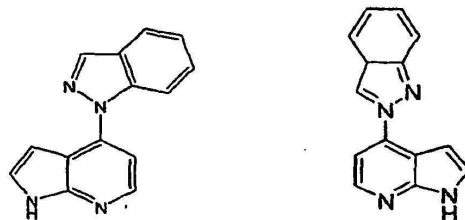
A 3-[3-(hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (60,4 mg, 0,129 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora, punto en el que el análisis por CLEM indicó la escisión completa, dando el intermedio de N-hidroximetilo ($m/z = 367$). El éster trifluoroacetato del hidroximetilo del anillo ciclopentilo también se observó ($m/z = 463$). El disolvente se retiró y al residuo se le añadió metanol (1,0 ml) seguido de etilendiamina (80 μl , 1,19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la reacción completa, dando el producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC quiral, proporcionando cuatro diastereómeros distintos (20,2 mg totales de cuatro isómeros, 46%). Los experimentos de NOE sugieren que todos los isómeros tienen geometría *cis* en el anillo ciclopentilo. Isómeros 1 y 2: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,6-1,4 (m, 3H), 1,03 (m, 1H). Isómeros 3 y 4: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,21 (m,

60

65

1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,71 (m; 1H), 1,55-1,25 (m, 3H), 1,04 (m, 1H). EM (EI) $m/z = 337,1$ (M+H).

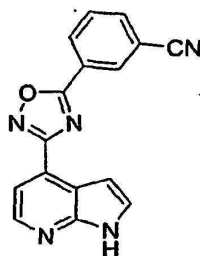
Ejemplo 100: 1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol (100a) y 2-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-2H-indazol (100b)



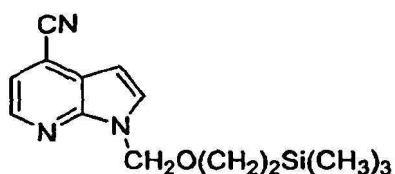
Se calentaron 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,078 g, 0,00040 mol) y 1H-indazol (0,283 g, 0,00240 mol) puros en un tubo cerrado herméticamente a 200 °C (un baño de aceite) durante una noche con agitación. La reacción se dejó enfriar a ta y el producto en bruto se purificó por LC-EM prep. en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua/ACN que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto del título (0,015 g, 15%), en forma de un sólido amorfo de color blanco, CL/EM (M+H)+ 235.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,01 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0), 7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,07 (m, 2H).

Ejemplo 106: 3-[3-(1H-Pirrolo(2,3-b)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

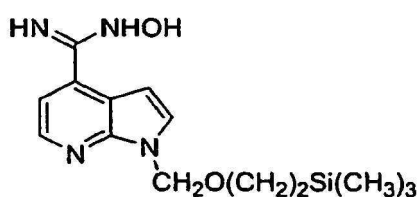


Etapa 1. 1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo



Se disolvió 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,300 g, 0,000917 mol) en DMF (6,5 ml, 0,084 mol) y después se añadió cianuro de cinc (0,30 g, 0,0026 mol). La solución se desgasificó con nitrógeno y después se añadió bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0,1 g, 0,0002 mol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a ta, se recogió en acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (FCC) sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando el producto (0,25 g) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (M+H)+274. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,0 (s, 9H).

Etapa 2. N-Hidroxi-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida



Se disolvió 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo (0,05 g, 0,0002 mol) en etanol (2,0 ml, 0,034 mol) y después se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,023 g, 0,00033 mol) y carbonato potásico (0,10 g, 0,00073 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, después la reacción se dejó enfriar a ta y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se concentró, dando el producto 0,06 g en forma de un residuo oleoso aceite de color amarillo, CL/EM (M+H)+ 307.

Etapa 3. 3-[3-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

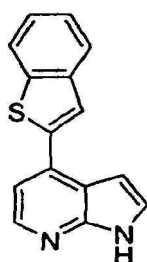


El producto en bruto N-hidroxi-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida (0,06 g, 0,0002 mol) se disolvió en piridina (1,0 ml, 0,012 mol) y después se añadió cloruro de 3-cianobenzóilo (0,040 g, 0,00024 mol) a ta. Esta mezcla se agitó durante 1 h y se calentó a 80 °C en un baño de aceite. Después del calentamiento durante 18 h, la reacción se dejó enfriar a ta, después se diluyó con ACN y se concentró al vacío, dando 3-[3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo 0,08 g en forma de un residuo de color blanquecino, CL/EM (M+H)+ 418.

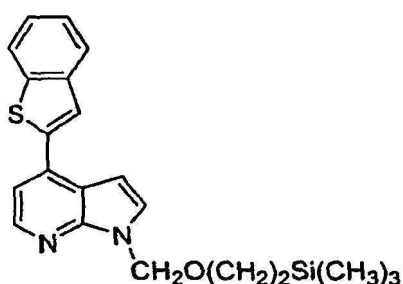
Etapa 4. 3-[3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

El 3-[3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxa-diazol-5-il]benzonitrilo en bruto (0,08 g, 0,0002 mol) se disolvió en TFA (3,0 ml, 0,039 mol) en una atmósfera de nitrógeno y después se calentó a 60 °C. Después del calentamiento durante 2 h, la reacción se dejó enfriar a ta y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en metanol y se concentró para retirar lo máximo posible del TFA. El residuo se recogió en metanol (2,0 ml, 0,049 mol) e hidróxido de amonio (1 ml). Esta mezcla se agitó a ta durante 2 h y después la reacción se completó. La reacción se concentró al vacío, dando el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de ACN:agua con TFA al 0,2%, dando el compuesto del título (0,025 g, 43%) (M+H)+ 288. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,1 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,4), 8,39 (d, 1H, J = 4,8), 8,16 (d, 1H, J = 6,4), 7,84 (t, 1H, J = 6,4), 7,75 (d, 1H, J = 4,8), 7,68 (m, 1H), 6,99 (m, 1H).

Ejemplo 107: 4-(1-Benzotien-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Etapa 1. 4-(1-Benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



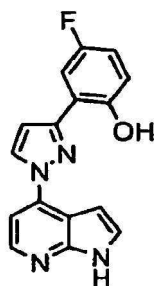
Se combinaron ácido 1-benzotien-2-ilborónico (0,05 g, 0,0003 mol) y 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,10 g, 0,00031 mol) en tolueno (3,0 ml, 0,028 mol) y etanol (1,0 ml, 0,017 mol). Después, se añadió carbonato potásico (0,085 g, 0,00062 mol) disuelto en agua (1,0 ml) y la reacción se desgasificó con nitrógeno. Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g, 0,00004 mol) y la reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente en el microondas durante 60 minutos. Éste se dejó enfriar a ta, se recogió en acetato de etilo, se lavó 2 veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando 4-(1-benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,10 g) en forma de un aceite, CL/EM (M+H)+ 381.

Etapa 2. 4-(1-Benzotien-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-(1-benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,015 g, 18%), CL/EM (M+H)+: 251.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 5,4), 8,15 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 5,4), 6,95 (m, 1H).

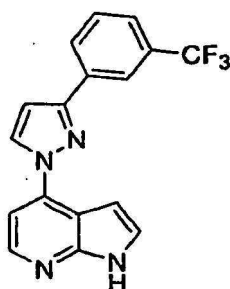
Ejemplo 120: 4-Fluoro-2-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenol



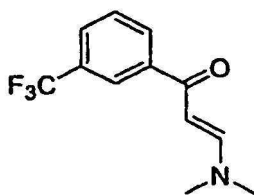
Se calentaron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00025 mol) y 4-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (0,150 g, 0,000842 mol) puros a 160 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a ta y el residuo se purificó por CL-EM prep. en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua/ACN que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto del título, (0,052 g, 20%, en forma de un sólido amorfo de color blanco, CL/EM (M+H)+ 295.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,01 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,5), 7,77 (d, 1H, J = 9,5), 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 5,5), 7,32 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,01 (m, 1H).

Ejemplo 127: 4-3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina



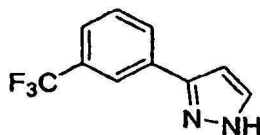
Etapa 1. (2E)-3-(Dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona



Se combinaron 1-[5-(trifluorometil)fenil]etanona (0,20 ml, 0,0013 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,17 ml, 0,0013 mol) en un tubo cerrado herméticamente, se calentó en un microondas a 120 °C durante 15 minutos, la reacción se dejó enfriar y se concentró para retirar el DMF acetal residual, dando (2E)-3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona, 0,32 g, en forma de un aceite de color rojo, CL/EM (M+H)+: 244.

Etapa 2: 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol

5



10

La (2E)-3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona (0,32 g, 0,0013 mol) se disolvió en etanol (10,0 ml, 0,171 mol) e hidrazina (0,24 ml, 0,0078 mol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo. La reacción se controló por HPLC y se completó casi inmediatamente. La mezcla se dejó enfriar a ta y se concentró, dando el producto en bruto en forma de un aceite. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando 3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol en forma de un aceite (0,25 g, 89%), CL/EM (M+H)+: 213, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,5), 7,66 (d, 1H, J = 2,4), 7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,5), 6,69 (d, 1H, J = 2,4).

15

Etapa 3. 4-3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

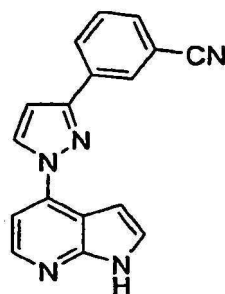
20

Se combinaron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,028 g, 0,00014 mol) y 3-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirazol (0,03 g, 0,0001 mol) puros. La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 175 °C durante 20, produciendo un producto en bruto que era una goma viscosa de color negro. El producto en bruto se purificó por HPLC en una columna C-18 eluyendo con un gradiente agua:ACN con TFA al 0,2%, dando el producto del título (0,025 g, 50%) en forma de un sólido de color blanco amorfo, CL/EM (M+H)+: 329, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 2,7), 8,31 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 2,7), 7,14 (m, 1H).

25

Ejemplo 128: 3-[1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo

30



35

Etapa 1. 3-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enoil]benzonitrilo

40

Se combinaron 3-acetilbenzonitrilo (0,435 g, 0,00300 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,400 ml, 0,00301 mol) y se calentaron en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C en el microondas durante 15 min. Después, la reacción se dejó enfriar a ta, dando el 3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-benzonitrilo en forma de un material cristalino de color rojo-naranja, CL/EM (M+H)+: 201.

45

Etapa 2. 3-(1H-Pirazol-3-il)benzonitrilo

50

El 3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]benzonitrilo (0,600 g, 0,00300 mol) se disolvió en etanol (20,0 ml, 0,342 mol) e hidrazina (0,56 ml, 0,018 mol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío, dando un producto de color oscuro que se purificó por FCC sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo-hexano, dando 3-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en forma de un aceite (0,430 g, 84%), CL/EM (M+H)+: 170.

55

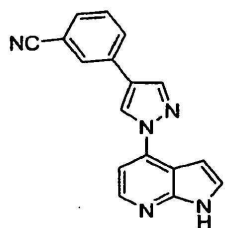
Etapa 3. 3-[1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo

60

Se calentaron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,075 g, 0,00038 mol) y 3-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0,161 g, 0,000952 mol) en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 18 h. El producto resultantes, una goma viscosa de color oscuro, se purificó por HPLC en una columna C-18 eluyendo con un gradiente agua:ACN con TFA al 0,2%, dando el producto del título (0,030 g, 27%) en forma de un sólido de color blanco amorfo, CL/EM (M+H)+: 286, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 7,5), 8,25 (d, 1H, J = 5,0), 7,79 (d, 1H, J = 7,5), 7,62 (t, 1H, J = 7,5), 7,53 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (m, 1H).

65

Ejemplo 153: 3-[1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo



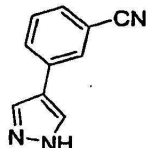
Etapa 1. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol

Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 0,010 mol) y DMF (30,0 ml, 0,387 mol) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (320 mg, 0,013 mol) (al 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (2,4 ml, 0,013 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0 °C y durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol en forma de un material en bruto. CL/EM (M+H)⁺: 325, RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,95 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Etapa 2. 3-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol (150,0 mg, 0,0004625 mol) y 3-bromobenzonitrilo (0,10 g, 0,00056 mol) en tolueno (2,0 ml, 0,019 mol) y etanol (0,3 ml, 0,005 mol) se trató con carbonato sódico (98 mg, 0,00092 mol) en agua (0,5 ml, 0,03 mol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (53 mg, 0,000046 mol) y se burbujeó nitrógeno durante 3 min. La reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 30 min, después se dejó enfriar a ta y se recogió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un producto en bruto, que se purificó por FCC sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hexanos (1:5), dando 3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo, en forma de un aceite, CL/EM (M+H)⁺: 300.

Etapa 3. Trifluoroacetato de 3-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo

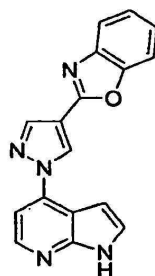


Una solución de 3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (110,0 mg, 0,0003673 mol) se recogió en TFA (3,0 ml, 0,039 mol) y la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se concentró, dando un residuo en bruto. El producto se purificó por HPLC en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua/ACN que contenía TFA al 0,2%, dando trifluoroacetato de 3-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo en forma de un sólido amorfo de color blanco, CL/EM (M+H)⁺: 170.

Etapa 4. 3-[1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo

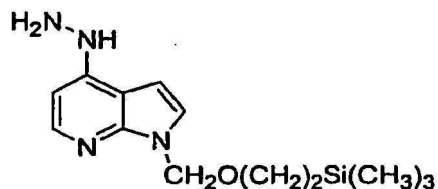
Una mezcla de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (25,0 mg, 0,000127 mol) y trifluoroacetato de 3-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (23,6 mg, 0,0000833 mol) se calentó a 180 °C, puro durante una noche. El residuo en bruto se purificó por HPLC en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua:ACN que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco, CL/EM (M+H)⁺: 286, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,0), 8,07 (d, 1H, J = 7,0), 7,64 (d, 1H, J = 7,0), 7,56 (t, 1H, J = 7,0), 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 5,0), 7,03 (m, 1H).

Ejemplo 170: 2-[1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol



5 Etapa 1. 4-Hidrazino-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10



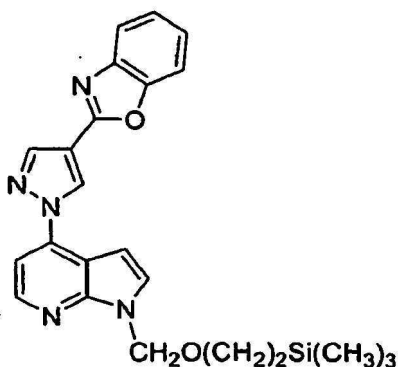
15 A 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,98 g, 0,00605 mol) se le añadió hidrazina (11,0 ml, 0,350 mol) seguido de la adición de metanol (1,0 ml, 0,025 mol) (para mejorar la solubilidad). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 97 °C (un baño de aceite) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se formó un precipitado sólido de color blanquecino. El sólido se retiró por filtración, se aclaró con agua fría y se secó, dando 4-hidrazino-1-[2-(tri-metilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,55 g) en forma de un sólido de color amarillo claro, CL/EM (M+H)⁺: 279, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

20

Etapa 2. 2-[1-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol

25

30



35

40 A 4-hidrazino-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,083 g, 0,00030 mol) 3782-117-1 y 1,3-benzoxazol-2-ilmalonaldehído (0,056 g, 0,00030 mol) en tolueno (1,5 ml, 0,014 mol) se le añadieron tamices moleculares. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C (un baño de aceite) con agitación durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por FCC sobre sílice usando 3:7 de acetato de etilo:hexanos, dando 2-[1-(1-[2-(trimetilsilil) etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol (0,090 g) en forma de un aceite, CL/EM (M+H)⁺: 432.

45

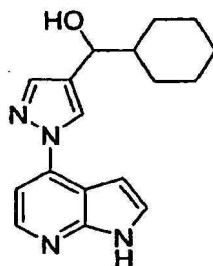
Etapa 3.

50 Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 2-[1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,015 g, 18%), CL/EM (M+H)⁺: 302, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

55

Ejemplo 172: Ciclohexil[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

60

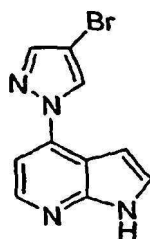


65

Etapa 1. 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

5

10



15

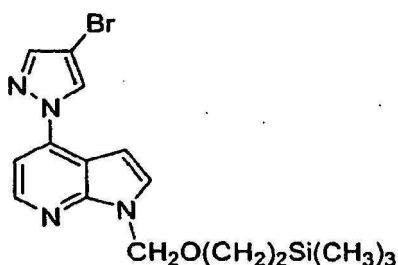
Una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,10 g, 0,00558 mol) y 4-bromo-1H-pirazol (1,2 g, 0,0084 mol) se calentó pura a 150 °C durante 2 h. Se añadió DMF para disolver el residuo en bruto. Este residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un residuo de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en bruto, CL/EM (M+H)⁺: 263,265.

20

Etapa 2. 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

25

30



35

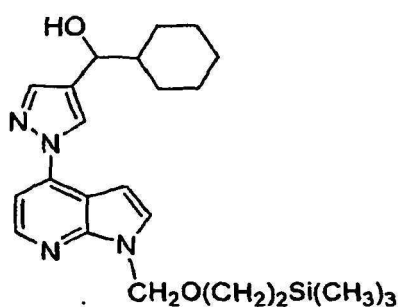
Se añadió una solución de cloruro de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (1,4 ml, 0,0079 mol) y se agitó durante 20 min a 0 °C. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el material en bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/Hexanos, 1/10), dando 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un producto sólido, CL/EM (M+H)⁺: 393, 394, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (d, 1H, J = 7,0), 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 4,5), 7,39 (d, 1H, J = 7,0), 7,069 (d, 1H, J = 4,5), 5,80 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 1,95 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

40

Etapa 3. Ciclohexil[1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[1,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

45

50



55

Una mezcla de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50,0 mg, 0,000127 mol) en THF (2,0 ml, 0,025 mol) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C y n-butil litio 1,6 M en agua (1,00 ml, 0,0555 mol). La mezcla se agitó durante 3 min. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el ciclohexil [1-(1:5), dando 4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol en forma de un residuo en bruto, CL/EM (M+H)⁺: 417.

60

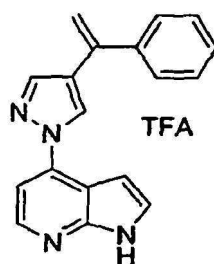
Etapa 4. Ciclohexil[1-fenilvinil]-1H-pirazol-4-il]metanol

65

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando ciclohexil[1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina), se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,015 g, 18%), CL/EM (M+H)⁺: 297, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 6,5,70 (s, 1H), 5,37 (s, 1H).

Ejemplo 173: 4-[4-(1-Fenilvinil)-1H-pirazol-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

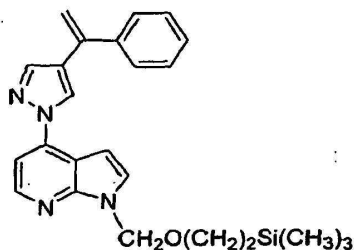
5



10

Etapa 1. 4-[4-(1-Fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

15



20

25

Una mezcla de ácido (1-fenilvinil)borónico (24,0 mg, 0,000162 mol) y 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50,0 mg, 0,000127 mol) en tolueno (2,00 ml, 0,0188 mol) y etanol (0,50 ml, 0,0086 mol) se trató con carbonato potásico (35 mg, 0,00025 mol) en agua (1,00 ml, 0,0555 mol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (o) (10 mg, 0,00001 mol) y se burbujeó nitrógeno durante 3 min. La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a ta y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el material en bruto. El producto en bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos (1:5), dando 4-[4-(1-fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina en forma de un residuo sólido, CL/EM (M+H)⁺: 417.

30

35

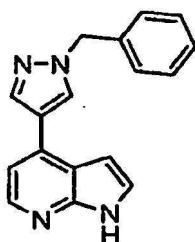
Etapa 2.

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-[4-(1-fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,015 g, 31%), CL/EM (M+H)⁺: 287, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,85 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,37 (s, 1H).

40

Ejemplo 200: 4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

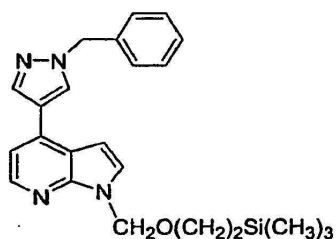
45



50

Etapa 1. 4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

55



60

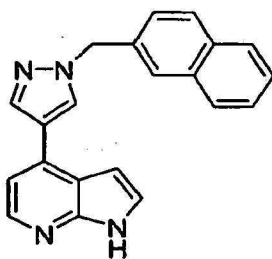
65

Se combinó 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,000306 mol) con 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,113 g, 0,000398 mol) en tolueno (3,0 ml, 0,028 mol) y etanol (0,5 ml, 0,008 mol). Se añadió carbonato potásico (0,084 g, 0,00061 mol) disuelto en agua (1,0 ml, 0,056 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,080 g, 0,000069 mol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 min. La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C en un microondas durante 30 minutos. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un residuo en bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice usando 3:7 de acetato de etilo:hexano, dando 4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina 0,092 g en forma de un residuo semisólido, CL/EM (M+H)⁺: 405.

Etapa 2. 4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,054 g), CL/EM (M+H)⁺: 275, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s muy a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,42 (s, 2H).

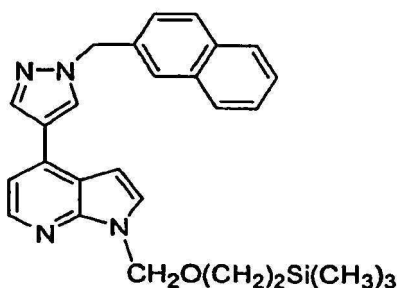
Ejemplo 201: 4-[1-(2-Naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Etapa 1. 1-(2-Naftilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,10 g, 0,00052 mol) se combinó con naftaleno, 2-(bromometil)- (0,12 g, 0,00057 mol) en ACN (3,0 ml, 0,057 mol) en una atmósfera de nitrógeno a ta. Después, se añadió carbonato de cesio (0,50 g, 0,0015 mol) y la reacción se completó después de su agitación durante 1 h. Se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando 1-(2-naftilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol 0,17 g, en forma de un aceite, CL/EM (M+H)⁺: 335, RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,69 (s a, 2H), 7,49-7,4 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,31 (s, 12H).

Etapa 2. 4-[1-(2-Naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

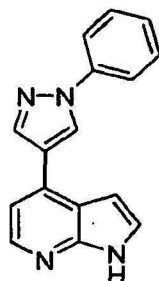


Se combinaron 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,06 g, 0,0002 mol) y 1-(2-naftil-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,074 g, 0,00022 mol) en tolueno (2,0 ml, 0,019 mol) y etanol (1,0 ml, 0,017 mol) y después se añadió carbonato potásico (0,063 g, 0,00046 mol, en 1 ml de agua). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,02 g, 0,00002 mol), se cerró herméticamente en un tubo y se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 minutos. Se dejó enfriar y después se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando 4-[1-(2-naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina 0,08 g, en forma de un residuo oleoso, CL/EM (M+H)⁺: 455.

Etapa 3

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-[1-(2-naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,053 g, 88%), CL/EM (M+H)⁺: 325, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,0 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,7), 7,82 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 5,54 (s, 2H).

Ejemplo 219: 4-(1-Fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



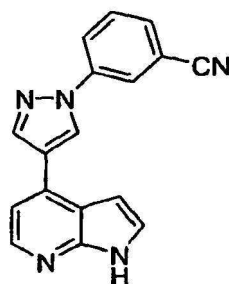
Etapa 1. 1-fenil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Se combinaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,07 g, 0,0003 mol) y ácido fenilborónico (0,083 g, 0,00068 mol) en DMF (1,50 ml, 0,0194 mol). Después, se añadieron diacetato de cobre (II) (0,010 g, 0,000055 mol) y piridina (0,069 ml, 0,00085 mol). La reacción se calentó en un tubo abierto a 80 °C durante 40 minutos. La reacción se completó por HPLC, se dejó enfriar a ta, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua saturada con carbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando 1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 0,09 g en forma de un residuo oleoso, CL/EM (M+H)⁺: 271.

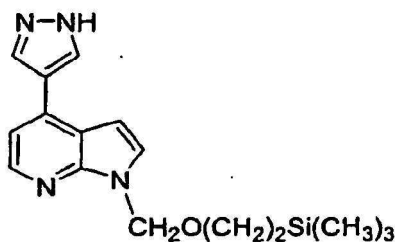
Etapa 2. 4-(1-Fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 201, Etapas B y C, pero usando 1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,015 g, 18%), CL/EM (M+H)⁺: 261, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,13 (m, 1H).

Ejemplo 231: 3-[4-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzocitrilo



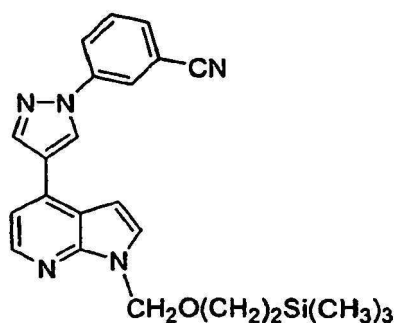
Etapa 1. 4-(1H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Se combinaron 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,20 g, 0,00061 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,15 g, 0,00079 mol) en DMF (5,0 ml, 0,064 mol) y después se añadió carbonato potásico (0,25 g, 0,0018 mol) en 1 ml de agua. La reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,08 g, 0,00007 mol) y en un tubo cerrado herméticamente la reacción

se calentó a 120 °C de un baño de aceite. La reacción se calentó durante 30 minutos, se dejó enfriar y después se recogió en acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un aceite. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (0,13 g, 70%) en forma de un polvo cristalino de color blanco, CL/EM (M+H)⁺: 315, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,35 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,5), 8,26 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,0), 7,45 (d, 1H, J = 8,5), 7,01 (d, 1H, J = 6,0), 5,73 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Etapa 2. 3-[4-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo

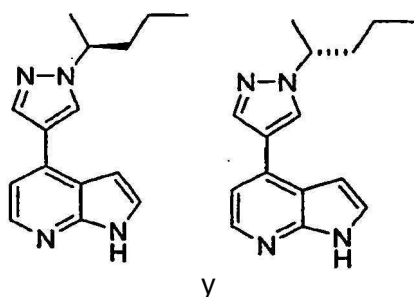


Se combinaron 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (0,025 g, 0,00080 mol) y ácido (3-cianofenil)borónico (0,023 g, 0,00016 mol) en DMF (1,50 ml, 0,0194 mol). Después, se añadieron diacetato de cobre (II) (0,002 g, 0,00001 mol) y piridina (0,019 ml, 0,00024 mol). La reacción se calentó en un tubo abierto a 125 °C durante 40 minutos, se dejó enfriar a ta, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua saturada con carbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo (0,025 g, 92%) en forma de un residuo oleoso, CL/EM (M+H)⁺: 316.

Etapa 3

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color blanco (0,012 g, 60%), CL/EM (M+H)⁺: 286, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,2), 7,83 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 5,2), 7,12 (m, 1H).

Ejemplo 250: 4-[1-[(1R)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (250a) y 4-[1-[(?S)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (250b)



Etapa 1. 4-[1-(1-Metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina

Se disolvió 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (50 mg, 0,0002 mol) (véase, Ejemplo 231, Etapa 1) en DMF (2 ml, 0,02 mol) y se enfrió a 0 °C. Esta solución se trató con hidruro sódico (7,0 mg, 0,00029 mol) (al 60% en aceite) y se agitó durante 15 min. Después, la mezcla se trató con 2-bromopentano (40 mg, 0,0002 mol) y se agitó durante 5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el producto en bruto 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina en forma de un aceite, CL/EM (M+H)⁺: 286.

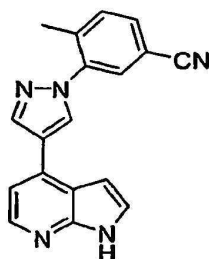
Etapa 2. 4-[1-(1-Metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,025 g, 60%), CL/EM (M+H)⁺: 255, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,0 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

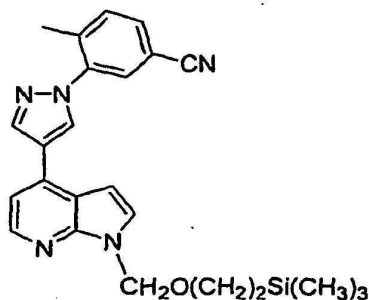
Etapa 3. Separación de enantiómeros

La separación de los enantiómeros de 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina de la Etapa 2 se realizó por separación HPLC preparativa quiral en columna usando una columna OD-H eluyendo con un gradiente de isopropanol:hexano, dando los compuestos del título en forma de residuos amorfos de color blanco, CL/EM (M+H)⁺: 255, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,0 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 286: 4-Metil-3-[4-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



Etapa 1. 4-Metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



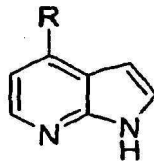
A una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00016 mol) (véase, Ejemplo 231, Etapa 1) y carbonato de cesio (0,10 g, 0,00032 mol) en DMF seca (1,0 ml, 0,013 mol) se le añadió 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (0,043 g, 0,00032 mol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 5,5 horas. La reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 4-metil-3-[4-(1-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo en forma de un producto en bruto, CL/EM (M+H)⁺: 430.

Etapa 2. 4-Metil-3-(4-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 106, Etapa 4, pero usando 4-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco (0,037 g, 88%), CL/EM (M+H)⁺: 300, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,19 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 7,0), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 10), 7,66 (d, 1H, J = 10), 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 2,4 (s, 3H).

Se proporcionan compuestos ejemplares adicionales en las Tablas 7, 8, 9, 10 y 11 que se indican a continuación. Los compuestos enumerados en las Tablas 7, 8, 9, 10 y 11 son racémicos a menos que los enantiómeros se indiquen por separado.

Tabla 7



Ej. N°	R	EM (M+H) ⁺	Nombre	Preparación
101		239	2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol	Ej. 100
102		280	5-nitro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2H-indazol	Ej. 100
103		280	6-nitro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2H-indazol	Ej. 100
104		286	3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-benzonitrilo	Ej. 100
105		291	4-[4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 100
108		277	4-(5-fenil-2-tienil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 107

5

10

15

20

25

30

35

40

45

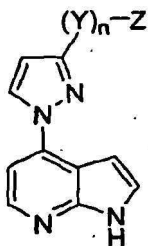
50

55

60

65

Tabla 8



Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H)+	Nombre	Preparación
121		279	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Ej. 120
122		306	4-[3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Ej. 120
123		295	4-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Ej. 120
124		291	4-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Ej. 120
125		286	4-[1-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzocitrilo	Ej. 120
126		276	3-[1-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina	Ej. 120
129		291	4-[3-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Ej. 128
130		316	{3-[1-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenoxi} acetocitrilo	Ej. 128
131		343	2-ciano-N-{3-[1-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}acetamida	Ej. 128
132		405	3-ciano-N-{3-[1-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}benzamida	Ej. 128

5

10

15

20

25

30

35

40

45

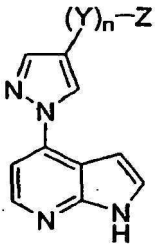
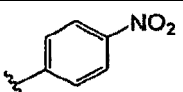
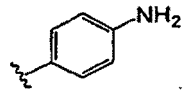
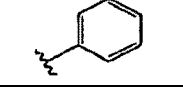
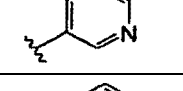
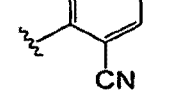
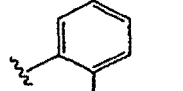
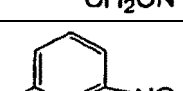
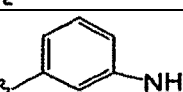
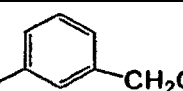
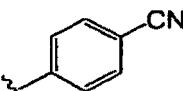
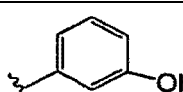
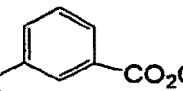
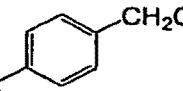
50

55

60

65

Tabla 9

Ej. N°	-(Y)n-Z	Espec. de masas (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5				
15		306	4-[4-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 153
20		276	4-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]anilina	Ej. 153
25		261	4-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 153
30		262	4-(4-piridin-3-il-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 153
35		286	2-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzocnitrilo	Ej. 153
40		300	{2-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonitrilo	Ej. 153
45		306	4-[4-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 153
50		276	3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]anilina	Ej. 153
55		300	{3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonitrilo	Ej. 153
60		286	4-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzocnitrilo	Ej. 153
65		277	3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenol	Ej. 153
70		319	3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzoato de metilo	Ej. 153
75		300	{4-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonitrilo	Ej. 153

(continuación)

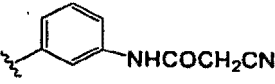
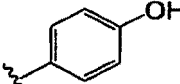
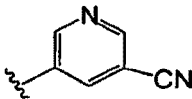
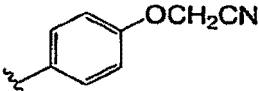
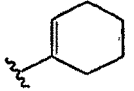
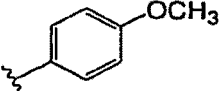
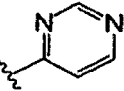
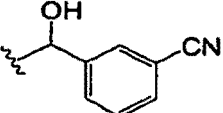
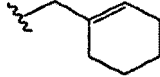
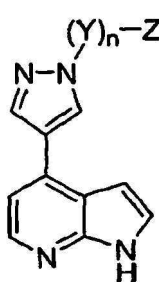
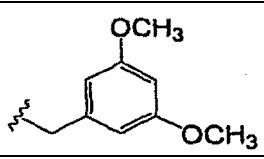
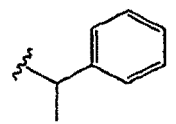
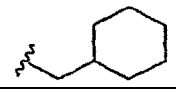
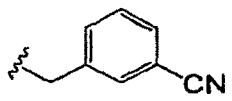
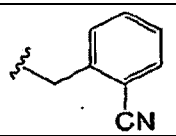
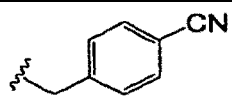
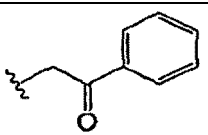
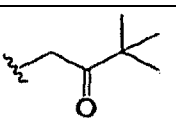
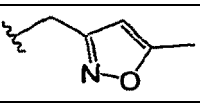
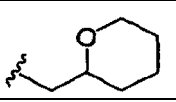
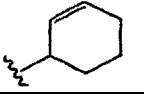
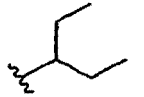
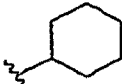
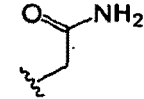
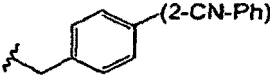
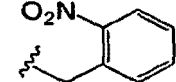
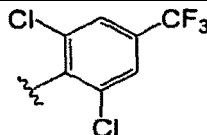
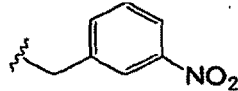
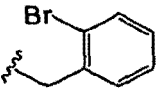
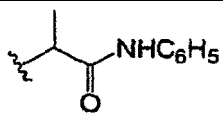
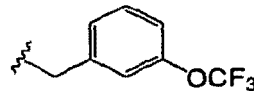
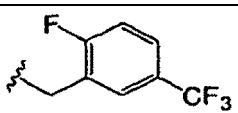
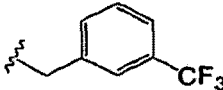
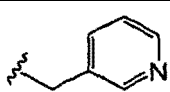
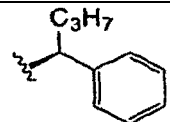
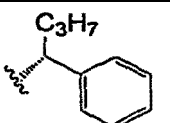
Ej. N°	-(Y)n-Z	Espec. de masas (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 164		343	2-ciano-N-(3-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil) acetamida	Ej. 153
10 165		277	4-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenol	Ej. 153
15 166		287	5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]nicotinonitrilo	Ej. 153
20 167		316	{4-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenoxi}acetonitrilo	Ej. 153
25 168		265	4-(4-ciclohex-1-en-1-il-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 172
30 169		291	4-[4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 153
35 171		263	4-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 171
40 174		316	3-{hidroxi[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-metil}benzonitrilo	Ej. 172
45 175		279	4-[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 172

Tabla 10

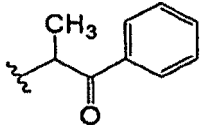
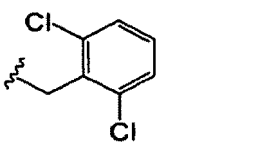
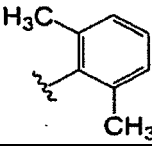
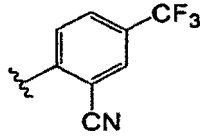
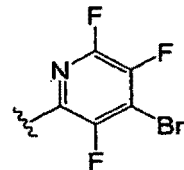
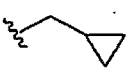
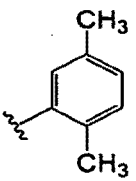
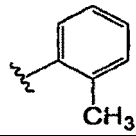
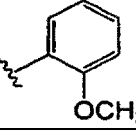
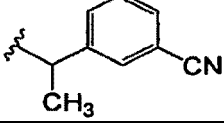
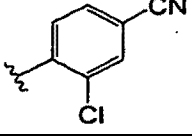
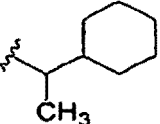
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. N°	EM (M+H) ⁺	-(Y) _n -Z	Nombre	Prep.
				
202	335		4-[1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
203	289		4-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
204	281		4-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
205	300		3-[[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil] benzonitrilo	Ej. 201
206	300		2-[[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]benzonitrilo	Ej. 201
207	300		4-[[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil] benzonitrilo	Ej. 201
208	303		1-fenil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	Ej. 201
209	283		3,3-dietil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ona	Ej. 201
210	280		4-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
211	283		4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
212	265		4-(1-ciclohex-2-en-1-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
213	255		4-[1-(1-etilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201

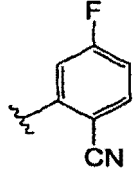
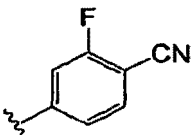
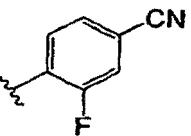
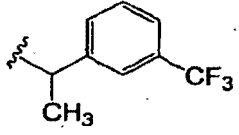
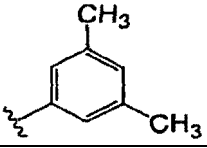
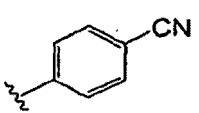
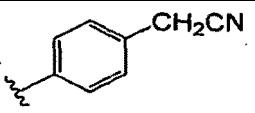
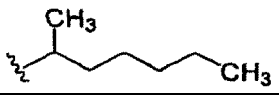
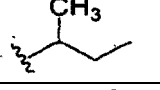
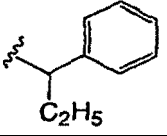
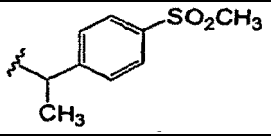
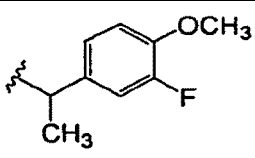
(continuación)

Ej. N°	EM (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nombre	Prep.
214	267		4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
215	242		2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida	Ej. 201
216	376		4'-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]bifenil-2-carbonitrilo	Ej. 201
217	320		4-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
220	320		4-[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
221	353,355		4-[1-(2-bromobencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
222	332		N-fenil-2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida	Ej. 201
223	359		4-[1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3b]piridina	Ej. 201
224	361		4-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
225	343		4-[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
226	276		4-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
227	317		4-[-(1S)-1-fenilbutil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201
228	317		4-[-(1R)-1-fenilbutil]-1H-pirrol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Ej. 201

(continuación)

5	229	317		1-fenil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ona	Ej. 201
10	230	343, 345		4-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
15	232	289		4-[1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
20	233	354		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ej. 286
25	234	393, 395		4-[1-(4-bromo-3,5,6-trifluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
30	235	239		4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
35	236	289		4-[1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
40	237	275		4-[1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
45	238	291		4-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
50	239	314		3-{1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzonitrilo	Ej. 250
55	240	320		3-cloro-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ej. 286
60	241	295		4-[1-(1-ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250

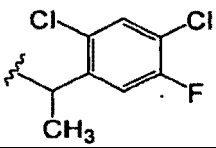
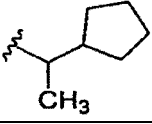
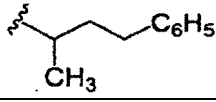
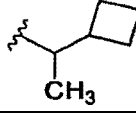
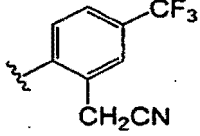
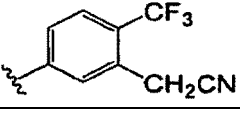
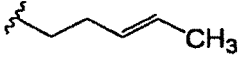
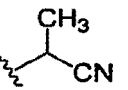
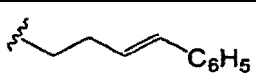

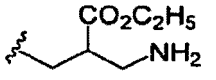
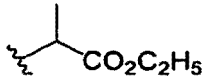
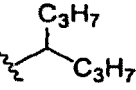
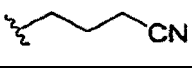
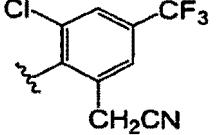
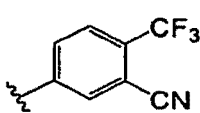
(continuación)

5	242	304		4-fluoro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzotrilo	Ej. 286
10	243	304		2-fluoro-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzotrilo	Ej. 286
15	244	304		3-fluoro-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzotrilo	Ej. 286
20	245	357		4-(1-{1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
25	246	289		4-[1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
30	247	286		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzotrilo	Ej. 231
35	248	300		{4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]fenil} acetitrilo	Ej. 231
40	249	283		4-[1-(1-metilhexil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
45	251	241		4-(1-sec-butil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
50	252	303		4-[1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
55	253	367		4-(1-{1-[4-(metilsulfonyl)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
60	254	337		4-{1-[1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
65					

(continuación)

5	255	357		4-(1-{1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
10	256	425		4-(1-{1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
15	257	314		4-(1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoniitrilo	Ej. 250
20	258	374		4-(1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
25	259	300		3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoniitrilo	Ej. 286
30	260	295, 297		4-[1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 231
35	261	364, 366		3-bromo-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-pirazol-1-il]benzoniitrilo	Ej. 286
40	262	333		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoato de etilo	Ej. 286
45	263	408,410		4-(1-[2-cloro-6-nitro-4-(trifluoro-metil)fenil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
50	264	357		4-(1-{1-[4-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
55	265	301		4-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
60	266	315		4-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
65	267	391		4-(1-{1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250

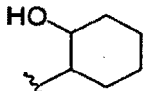
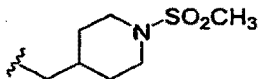
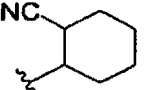
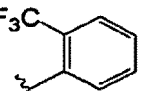
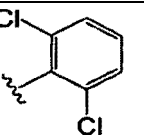
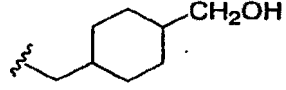
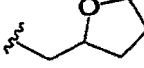
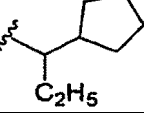
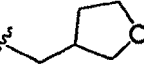
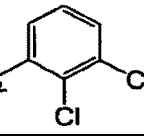
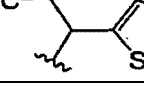
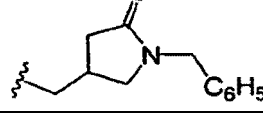
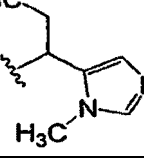
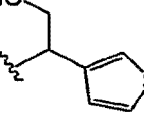
(continuación)

5	268	375		4-[1-(1-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
10	269	281		4-[1-(1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
15	270	317		4-[1-(1-metil-3-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
20	271	267		4-[1-(1-ciclobutiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
25	272	368		[2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil]acetoniitrilo	Ej. 286
30	273	368		[5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]acetoniitrilo	Ej. 286
35	274	253		4-[1-[(3E)-pent-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
40	275	238		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoniitrilo	Ej. 250
45	276	315		4-[1-[(3E)-4-fenilbut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
50	277	280		6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanoniitrilo	Ej. 250
55	278	314		3-amino-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-metil propanoato de etilo	Ej. 250
60	279	285		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo	Ej. 250
65	280	283		4-[1-(1-propilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
	281	252		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoniitrilo	Ej. 250
	282	402, 404		[3-cloro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil] acetoniitrilo	Ej. 286
	283	354		5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ej. 286

(continuación)

5	284	363, 365		4-[1-[2-cloro-4-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
10	285	354		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ej. 286
15	287	286		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ej. 286
20	288	320, 322		3-cloro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ej. 286
25	289	362		4-amino-5,6-difluoro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]isofaltonitrilo	Ej. 286
30	290	264		1-[[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-ciclopropanocarbonitrilo	Ej. 250
35	291	280		5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo	Ej. 250
40	292	308		2,2-dimetil-6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo	Ej. 250
45	293	269		4-[(1-etil-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
50	294	364, 366		5-bromo-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ej. 286
55	295	354		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ej. 286
60	296	354		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ej. 286
65	297	372		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 286
65	298	281		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona	Ej. 61

(continuación)

5	299	283		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol	Ej. 250
10	300	360		4-{1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
15	301	292		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Ej. 61
20	302	329		4-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
25	303	329, 331		4-[1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
30	304	311		(4-{4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il}metil)-ciclohexil)metanol	Ej. 250
35	305	269		4-[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
40	306	295		4-[1-(1-ciclopentilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
45	307	269		4-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 250
50	308	320		2-cloro-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzocarbonitrilo	Ej. 286
55	309	321		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)propanonitrilo	Ej. 61
60	310	372		1-bencil-4-{[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}pirrolidin-2-ona	Ej. 250
65	311	318		3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
65	312	320		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-tienil)propanonitrilo	Ej. 61

(continuación)

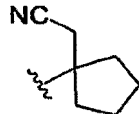
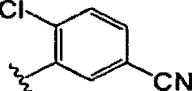
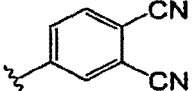
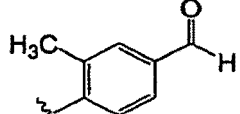
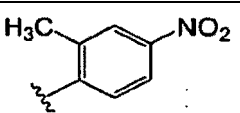
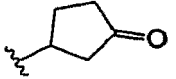
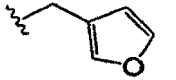
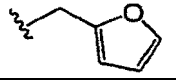
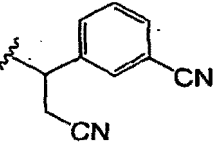
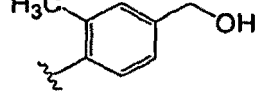
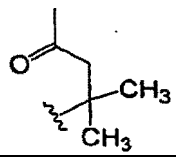
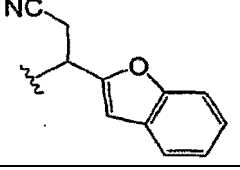
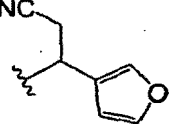
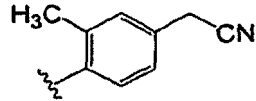
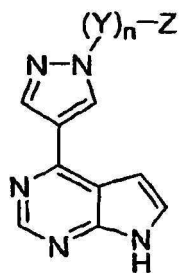
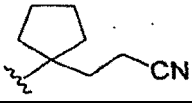
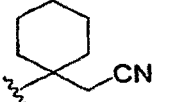
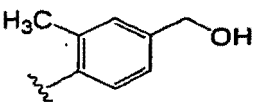
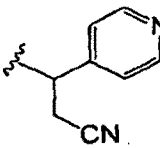
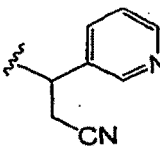
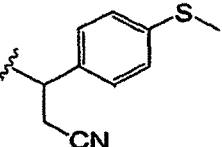
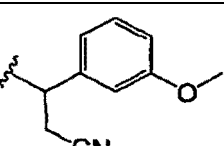
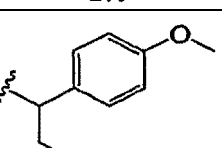
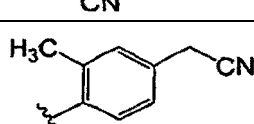
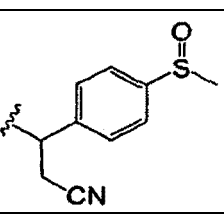
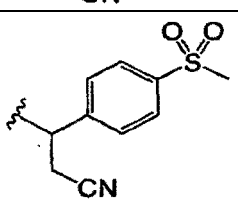
5	313	292		{1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil}acetoniitrilo	Ej. 61
10	314	320,322		4-cloro-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoniitrilo	Ej. 286
15	315	311		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ftaloniitrilo	Ej. 286
20	316	303		3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzaldehído	Ej. 286
25	317	320		4-[1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 286
30	318	267		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentanona	Ej. 201
35	319	265		4-[1-(3-furilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
40	320	265		4-[1-(2-furilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ej. 201
45	321	339		3-[2-ciano-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-benzoniitrilo	Ej. 61
50	322	305		{3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}metanol	Ej. 286
55	323	283		4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-2-ona	Ej. 61
60	324	354		3-(1-benzofuran-2-il)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoniitrilo trifluoroacetato	Ej. 61
65	325	304		3-(3-furil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanoniitrilo	Ej. 61
	326	314		{3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}acetoniitrilo	Ej. 286

Tabla 11



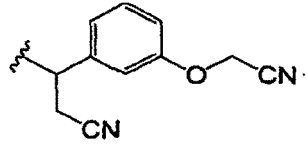
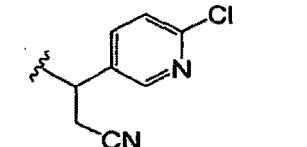
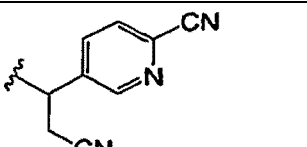
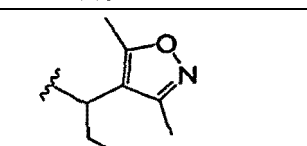
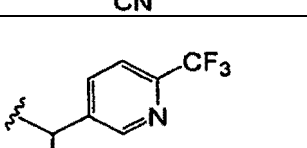
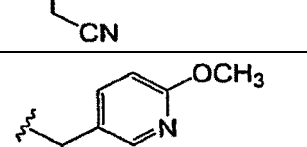
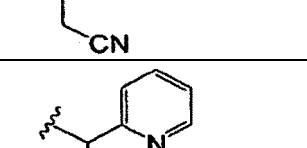
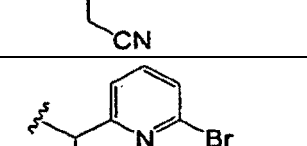
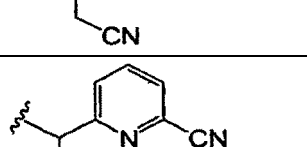
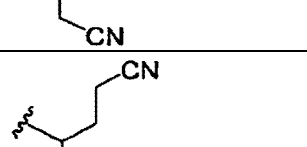
Ej. N°	-(Y) _n -Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
400		301	trifluoroacetato de 4-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo	Ej. 286
401		296	trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 201
402		293	trifluoroacetato de {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil}acetoniitrilo	Ej. 61
403R		340	trifluoroacetato de 3-((1R)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzonitrilo	Ej. 61
403S		340	trifluoroacetato de 3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzonitrilo	Ej. 61
404		321	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-tienil)propanonitrilo	Ej. 61
405		321, 323	4-cloro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo	Ej. 286
406		305	3-(3-furil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 61
407		278	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodinitrilo	Ej. 407

(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.	
5	408		307	3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclopentil} propanonitrilo	Ej. 61
10	409		307	trifluoroacetato de {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}-acetonitrilo	Ej. 61
15	410		306	trifluoroacetato de {3-metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}metanol	Ej. 286
20	411		316	3-piridin-4-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
25	412		316	trifluoroacetato de 3-piridin-3-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
30	413		360	trifluoroacetato de 3-[4-(metiltio)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
35	414		345	trifluoroacetato de 3-(3-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
40	415		345	3-(4-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
45	416		314	trifluoroacetato de {3-metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}acetonitrilo	Ej. 153
50	417		376	3-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
55	418		392	3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61

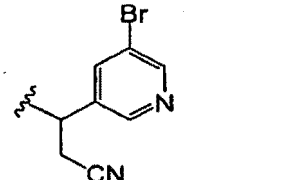
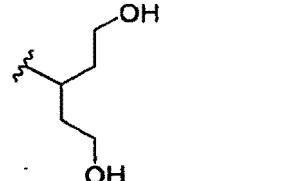
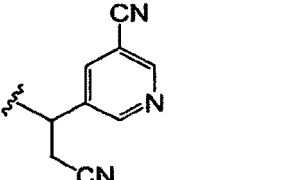
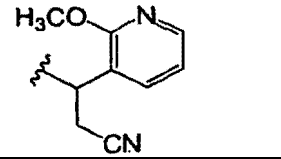
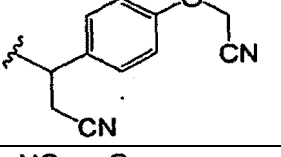
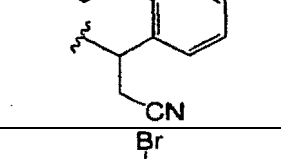
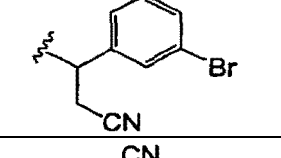
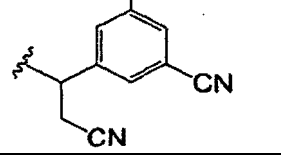
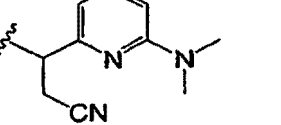
65

(continuación)

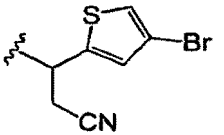
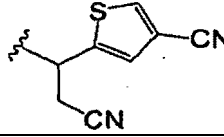
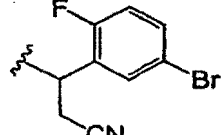
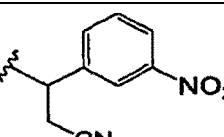
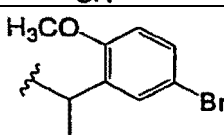
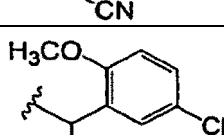
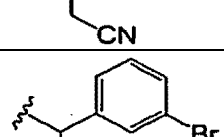
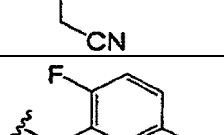
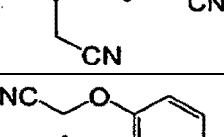
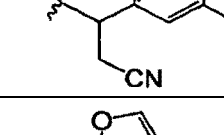
Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 419		369	3-[3-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
10 420		349 351	3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
15 421		340	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piridina-2-carbonitrilo	Ej. 421
20 422		334	trifluoroacetato de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
25 423		384	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanonitrilo	Ej. 61
30 424		345	trifluoroacetato de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
35 425		316	3-piridin-2-il-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
40 426		394 396	trifluoroacetato de 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
45 427		341	trifluoroacetato de 6-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piridina-2-carbonitrilo	Ej. 421
50 428		306	4-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-heptanodinitrilo	Ej. 428

65

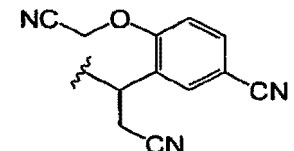
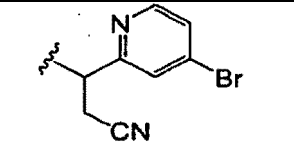
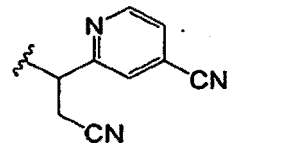
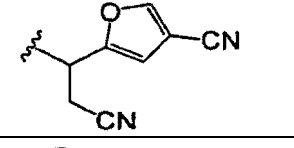
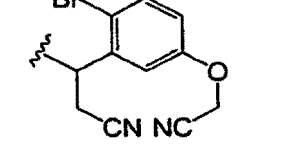
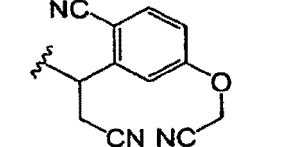
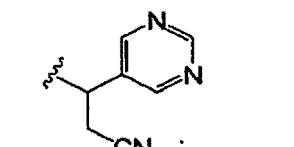
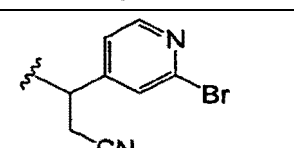
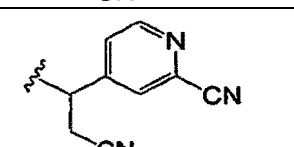
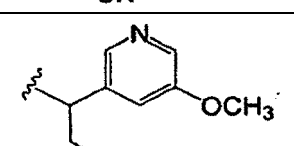
(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H)+	Nombre	Prep.
5 10 429		393 395	3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 429
15 430		288	4-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-heptanodinitrilo	Ej. 430
20 25 431		340	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}nicotinonitrilo	Ej. 431
30 432		345	trifluoroacetato de 3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
35 433		369	trifluoroacetato de 3-[4-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
40 434		369	trifluoroacetato de 3-[2-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
45 50 435		473	3-(3,5-dibromofenil)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
55 436		365	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}isofaltonitrilo	Ej. 431
60 65 437		359	trifluoroacetato de 3-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 421

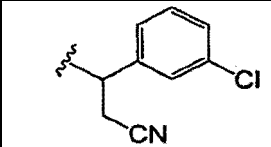
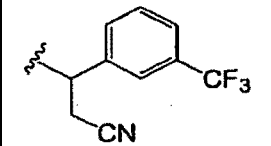
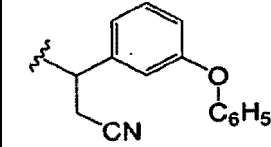
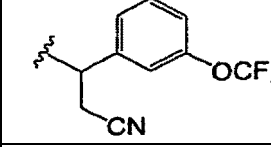
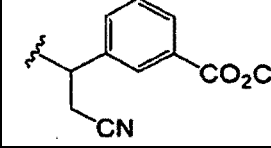
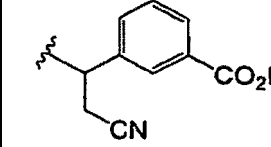
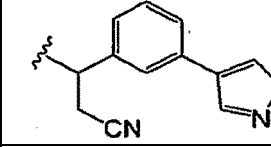
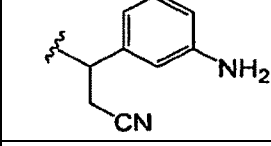
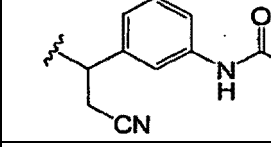
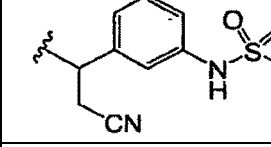
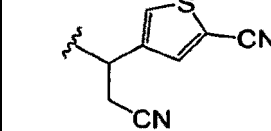
(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
438		401 399	trifluoroacetato de 3-(4-bromo-2-tienil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
439		346	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}tioteno-3-carbonitrilo	Ej. 431
440		410 412	trifluoroacetato de 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
441		359	trifluoroacetato de 3-(3-nitrofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
442		422 424	3-(5-bromo-2-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
443		369	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-4-metoxibenzonitrilo	Ej. 61
444		392 394	trifluoroacetato de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
445		357	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-4-fluorobenzonitrilo	Ej. 61
446		447 449	3-[5-bromo-2-(cianometoxi)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
447		385 383	3-(4-bromo-2-furil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61

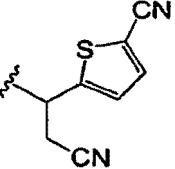
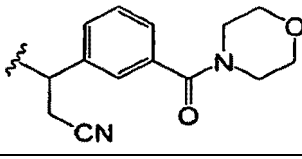
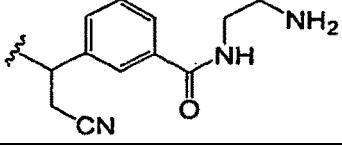
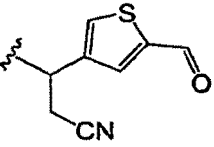
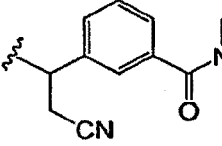
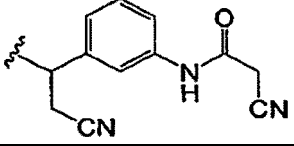
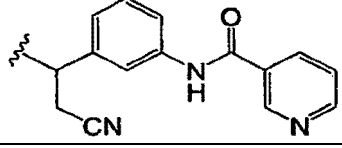
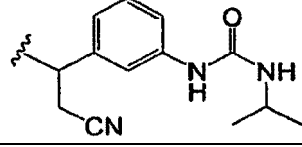
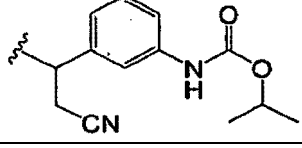
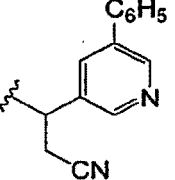
(continuación)

5	Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H)+	Nombre	Prep.
10	448		394	trifluoroacetato de 4-(cianometoxi)-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzonitrilo	Ej. 61
15	449		396 394	3-(4-bromopiridin-2-il)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
20	450		341	trifluoroacetato de 2-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)isonicotinonitrilo	Ej. 431
25	451		330	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-3-furonitrilo	Ej. 431
30	452		447 449	3-[2-bromo-5-(cianometoxi)-fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
35	453		394	trifluoroacetato de 4-(cianometoxi)-2-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzonitrilo	Ej. 61
40	454		317	trifluoroacetato de 3-pirimidin-5-il-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
45	455		396 394	trifluoroacetato de 3-(2-bromopiridin-4-il)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
50	456		341	trifluoroacetato de 4-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)piridina-2-carbonitrilo	Ej. 421
55	457		346	trifluoroacetato de 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
60					
65					

(continuación)

Ej. Nº	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 458		348	trifluoroacetato de 3-(3-clorofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
10 459		382	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-propanonitrilo	Ej. 61
15 460		406	trifluoroacetato de 3-(3-fenoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
20 461		398	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanonitrilo	Ej. 61
25 462		373	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoato de metilo	Ej. 61
30 463		359	ácido 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoico	Ej. 61
35 464		380	3-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
40 467		329	Bis trifluoroacetato de 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 467
45 468		371	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-acetamida	Ej. 468
50 469		407	N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-metanosulfonamida	Ej. 468
55 470		346	trifluoroacetato de 4-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo	Ej. 470

(continuación)

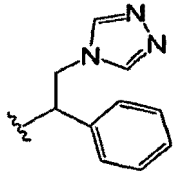
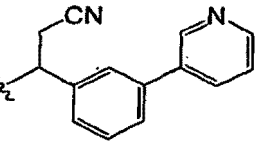
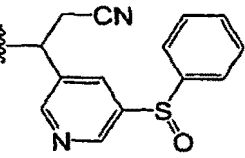
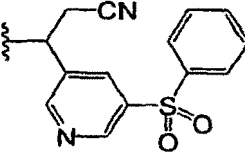
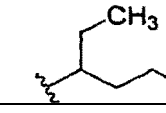
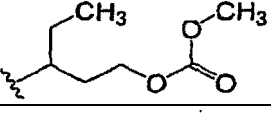
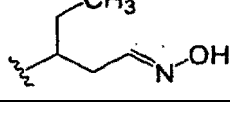
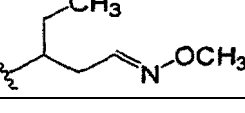
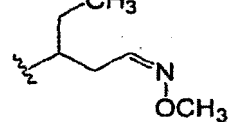
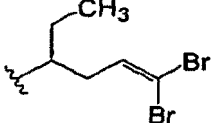
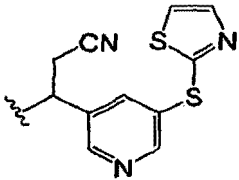
Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 471		346	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}tiofeno-2-carbonitrilo	Ej. 471
10 472		428	trifluoroacetato de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 472
15 475		401	Bis trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzamida	Ej. 472
20 476		349	trifluoroacetato de 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
25 477		372	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-metilbenzamida	Ej. 472
30 478		396	trifluoroacetato de 2-ciano-N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-acetamida	Ej. 472
35 479		434	Bis trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-nicotinamida	Ej. 478
40 480		414	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-N'-isopropilurea	Ej. 468
45 481		415	trifluoroacetato de (3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-carbamato de isopropilo	Ej. 468
50 482		392	trifluoroacetato de 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482

65

(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 483		393	trifluoroacetato de 3-(3,3'-bipiridin-5-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
10 484		394	3-(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
15 485		396	trifluoroacetato de 3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
20 486		339	trifluoroacetato de 3-(5-etinilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 486
25 488		424	trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 488
30 489		402 400	3-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
35 490		300	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo	Ej. 61
40 491		401	3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 491
45 492		319	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 61
50 493		357	4-{1-[1-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250
55 493		357	4-{1-[1-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250

(continuación)

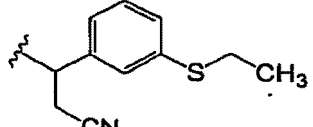
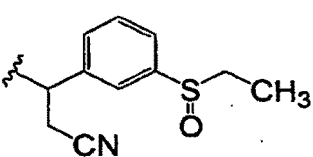
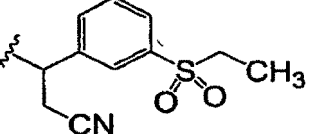
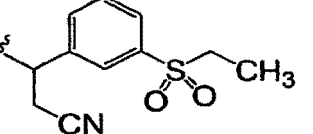
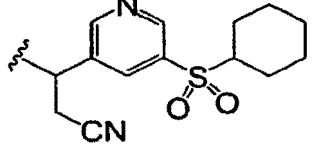
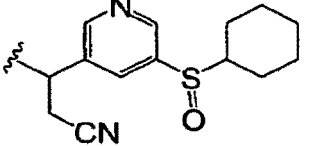
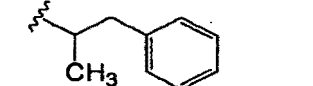
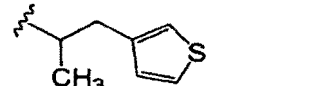
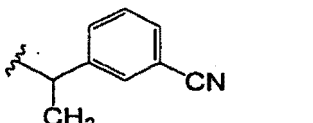
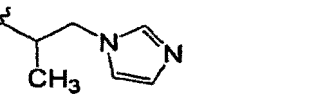
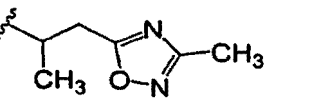
Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 494		357	4-(1-[1-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 250
10 495		392	3-(3-piridin-3-ilfenil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
15 496		440	trifluoroacetato de 3-[5-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ej. 496
20 497		456	trifluoroacetato de 3-[5-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ej. 497
25 498		272	3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol	Ej. 498
30 499		330	carbonato 3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentil de metilo	Ej. 499
35 500(a)		285	(1E)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal oxima	Ej. 500
40 501		299	(1E)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal O-metiloxima	Ej. 501
45 502		299	(1Z)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal O-metiloxima	Ej. 502
50 503		426	trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 503
55 504		431	bis (trifluoroacetato) de 3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[5-(1,3-tiazol-2-ilitio)piridin-3-il]-propanonitrilo	Ej. 488

65

(continuación)

Ej. Nº	-(Y)n-Z	EM (M+H)+	Nombre	Prep.
5 505		376	3-[5-(etiltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 488
10 506		266	trifluoroacetato de 4-[1-(1-etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 506
15 507		295	4-{1-[1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250
20 508		270	trifluoroacetato de 4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-2-ona	Ej. 61
25 509		318	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ona	Ej. 250
30 510		392	3-[5-(etilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 496
35 511		408	3-[5-(etilsulfonyl)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 497
40 512		430	3-[5-(ciclohexiltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 488
45 513 de N° 1		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol	Ej. 509
50 513 de N° 2		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol	Ej. 509
55 513 de N° 1		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol	Ej. 509
60 513 de N° 2		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol	Ej. 509
65				

(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 514		375	3-[3-(etiltio)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
10 515		391	3-[3-(etilsulfinil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
20 516 ee N° 1		407	3-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
25 516 ee N° 2		407	3-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
30 517		462	3-[5-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 497
35 518		446	3-[5-(ciclohexilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 496
40 519		304	4-[1-(1-metil-2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250
45 520		310	4-[1-[1-metil-2-(3-tienil)etil]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250
50 521		315	3-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil]benzonitrilo	Ej. 250
55 522		294	4-[1-[2-(1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250
60 523		310	4-[1-[1-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 250

65

(continuación)

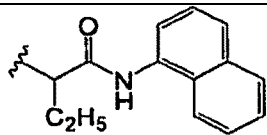
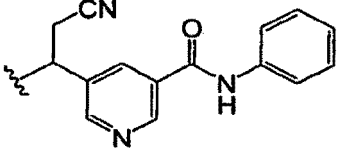
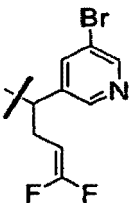
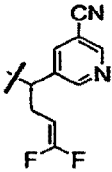
Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.
5 524		393	3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
10 525		392	3-(3-piridin-4-ilfenil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 482
15 526		268	4-[1-(1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Ej. 526
20 527		268	4-[1-(1,3-dimetilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Ej. 526
25 528		390	3-[5-(isopropiltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 488
30 529		406	3-[5-(isopropilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 496
35 530		422	3-[5-(isopropilsulfonyl)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 497
40 531 e.e. N° 1		384	3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4H-pirazol-1-il]-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]propanonitrilo	Ej. 431
45 531 e.e. N° 2		384	3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]propanonitrilo	Ej. 431
50 532		401	2-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida	Ej. 250
55 533		383	N-2-naftil-2-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida	Ej. 250

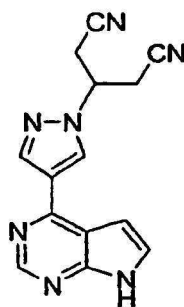
65

(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H)+	Nombre	Prep.	
5	534		383	N-1-naftil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanamida	Ej. 250
10	535		358	N-(3-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanamida	Ej. 250
15	536		347	N-bencil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanamida	Ej. 250
20	537		347	N-Fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-butanamida	Ej. 250
25	538		439	N-(4-fenoxifenil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
30	539		397	N-2-naftil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
35	540		372	N-(3-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
40	541		423	N-bifenil-4-il-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
45	542		437	N-(bifenil-4-ilmetil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
50	543		437	N-(bifenil-3-ilmetil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
55	544		372	N-(4-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
60					
65					

(continuación)

Ej. N°	-(Y)n-Z	EM (M+H) ⁺	Nombre	Prep.	
5	545		397	N-1-naftil-2-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ej. 250
10	546		435	trifluoroacetato de 5-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-N-fenilnicotinamida	Ej. 431
15	547		430, 432	4-[1-[1-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Ej. 717
20	548		378	5-[4,4-difluoro-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il]nicotinonitrilo	Ej. 717

Ejemplo 407: 3-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo

Etapa 1: 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo

Se suspendió 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (31,0 g, 0,0983 mol) en ACN (620 ml, 12 mol) y se añadió DBU (9,3 ml, 0,062 mol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 65 °C y se añadió en 5 ml de porciones de (2E)-pent-2-enodioato de dimetilo (16 ml, 0,12 mol) durante 2 h. Después de agitar durante una noche, la reacción se completó. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando un aceite de color oscuro. El aceite se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró, dando un aceite viscoso de color oscuro. El aceite viscoso se trituró con éter etílico 3 x 500 ml, dando un precipitado de color oscuro. El aceite se recogió en acetato de etilo, formando un sólido. Los sólidos se recogieron, se lavaron con éter etílico y se secaron, dando 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo en forma de un polvo de color blanco (29,5 g, 64%), CL/EM (M+H)⁺: 474, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 0,95 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

Etapa 2: Ácido 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodioico

Se disolvió 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo (43,0 g, 0,0908 mol) en metanol (271,2 ml, 6,695 mol) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (15 g, 0,36 mol) disuelto en agua (125 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h. El metanol se retiró al vacío y una capa acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo. La solución se hizo ácida a pH ~4 con HCl 1 N, dando un precipitado de color blanco. El precipitado sólido se recogió, se lavó con agua y se secó, dando ácido 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioico en forma de un polvo cristalino de color blanco (31,8 g, 80%), CL/EM (M+H)⁺: 446, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 0,92 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

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

Se disolvió ácido 3-[4-(7-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioico (31,80 g, 0,07137 mol) en DMF (636 ml, 8,21 mol) en una atmósfera de nitrógeno enfriada en un baño de hielo y se añadió CDI (34,7 g, 0,214 mol). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos y después se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 2 h, se burbujeó amoniaco (12,2 g, 0,714 mol) a través de la solución durante 30 minutos, dando una suspensión turbia. La mezcla de reacción se concentró para retirar un poco de DMF (~200 ml) y después se añadió lentamente agua, dando un precipitado de color blanco. Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado sólido se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío, dando 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-diamida en forma de un polvo de color blanco (29,0 g, 91%), CL/EM (M+H)⁺: 444, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

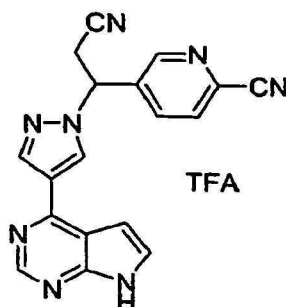
Etapas 4: 3-[4-(7-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo

Se disolvió parcialmente 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodiamida (29,0 g, 0,0654 mol) en DMF (200 ml, 2 mol), DCM (200 ml, 3 mol) y TEA (36 ml, 0,26 mol) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota el cloruro de tricloroacetilo (15 ml, 0,14 mol) volviendo la reacción en una solución de color oscuro. Ésta se agitó a 0 °C durante 1/2 h. Después, la reacción se concentró para retirar el DCM y la solución de DMF resultante se diluyó con agua para precipitar el producto. El precipitado sólido se recogió y se lavó con agua, dando un sólido de color oscuro. Después, el sólido se disolvió en DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un residuo oleoso de color muy oscuro. El residuo se recogió en DCM y se añadió hexano hasta que la solución se volvió ligeramente turbia. Ésta se agitó a ta para precipitar 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo en forma de cristales similares a agujas de color blanco (22,7 g, 85%), CL/EM (M+H)⁺: 408, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 0,91 (t, 2H), 0,10 (s, 9H).

Etapas 5: 3-[4-(7H Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo

Se disolvió 3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo (10,0 g, 0,0245 mol) en ACN (200 ml, 3,83 mol) y agua (20 g, 1,1 mol) a ta. A esto se le añadió tetrafluoroborato de litio (23,0 g, 0,245 mol), dando una solución turbia. La reacción se calentó a reflujo y se controló por HPLC. Después de calentar durante 24 h, la reacción se dejó enfriar a ta y después se enfrió en un baño de hielo. A ésta, se le añadió lentamente hidróxido de amonio (23 ml, 0,59 mol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 18 h, la reacción se diluyó con agua y se concentró al vacío para retirar el ACN, dando un precipitado. Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua y se secaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,2 g, 91%), CL/EM (M+H)⁺: 278, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,9 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,25 (m, 4H).

Ejemplo 421: Trifluoroacetato de 5-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-piridina-2-carbonitrilo



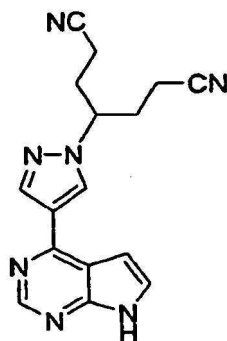
Etapa 1: 3-(6-Cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se agitó 3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (preparado mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 61) (0,070 g, 0,00014 mol) en TFA (3,0 ml, 0,039 mol) y DCM (3,0 ml, 0,047 mol) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (4,0 ml, 0,099 mol) y etilendiamina (0,07 ml, 0,001 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN:agua tamponado con hidróxido de amonio a pH = 10, dando 3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un polvo de color blanco (35 mg, 69%), CLEM (M+1)⁺: 350, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,21 (a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,78 (m, 1H)

Etapa 2: Trifluoroacetato de 5-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilpiridina-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,025 g, 0,000071 mol) y cianuro de cinc (0,08 g, 0,0007 mol) en DMF (1,0 ml, 0,013 mol) se desgasificó con nitrógeno. A esta mezcla, se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g, 0,00004 mol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo con dinitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 170 °C durante 15 minutos en un microondas (Personal Chemistry). Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se aclararon con DMF y el disolvente combinado se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexanos (3 x), y los lavados de hexanos se descartaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de ACN:agua que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (16 mg, 49,27%), CLEM (M+1)⁺: 341, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,50 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (m, 1H).

Ejemplo 428: 4-[4-(7H-Pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo



Etapa 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol

Se disolvió 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dietilo, preparado sustancialmente como se ha descrito en el Ejemplo 407 (0,80 g, 0,0016 mol), en THF (40 ml, 0,49 mol) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, se le añadió lentamente tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (3,2 ml). La reacción se agitó durante 1 h, se interrumpió con hielo y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando un aceite de color ámbar. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol, dando 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol en forma de un aceite viscoso transparente (0,51 g, 76%), CL/EM(M+H)⁺: 418, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,1 (s, 9H).

Etapa 2: Dimetanosulfonato de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diilo

Una mezcla de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol (50 mg, 0,0001 mol) en DCM (2 ml, 0,03 mol) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se le añadió TEA (50 µl, 0,0004 mol). La reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (23 µl, 0,00030 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando dimetanosulfonato de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diilo (57 mg, 80%) en forma de un aceite. EM (EN): 574 (M+1).

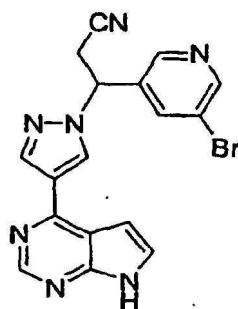
Etapa 3: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo

A una mezcla de dimetanosulfonato de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diilo (57 mg, 0,000099 mol) en DMSO (1 ml, 0,01 mol) se le añadió cianuro sódico (10 mg, 0,0003 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo (40 mg, 90%) en forma de un aceite. EM (EN): 436 (M+1).

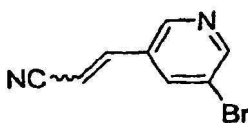
Etapa 4: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la retirada del grupo protector SEM, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo, (17 mg, 60%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,2 (m, 4H). EM (EN): 306 (M+1).

Ejemplo 429: 3-(5-Bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapa 1: (2Z y E)-3-(5-Bromopiridin-3-il)acrilonitrilo



A una mezcla de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (2,7 ml) a 0 °C (baño de agua-hielo, en una atmósfera de nitrógeno) se añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (0,48 ml, 0,0030 mol) en THF (4,0 ml, 0,049 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de 5-bromonicotinaldehído (0,5 g, 0,003 mol) en THF (1,0 ml, 0,012 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró, dando un producto en bruto en forma de un aceite de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 3:7 de acetato de etilo-hexanos como eluyente, dando una mezcla de isómeros cis y trans (2)-3-(5-bromopiridin-3-il)acrilonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (268 mg, 47,69%). CLEM (M+1)⁺: 209,211, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,00 (d, 1H).

Etapa 2: 3-(5-Bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

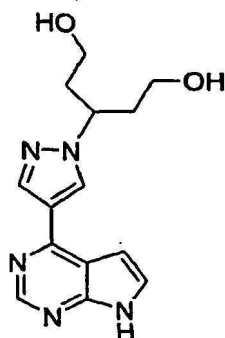
A 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,200 g, 0,000634 mol) en 1,0 ml de ACN seco se le añadió DBU (0,10 ml, 0,00067 mol) seguido de la adición de (2Z y E)-3-(5-bromopiridin-3-il)acrilonitrilo (0,234 g, 0,00112 mol) en 1,0 ml de ACN. La mezcla de reacción se agitó a 67 °C durante 4 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexanos (7:3), dando 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (225 mg, 67,66%). CLEM (M+1)⁺: 524, 526: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

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

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

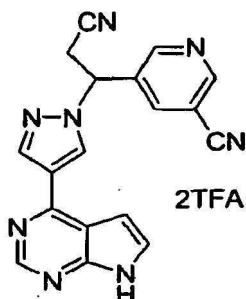
il]propanonitrilo (0,220 g, 0,000419 mol) en DCM (9,0 ml, 0,14 mol) y TFA (9,0 ml, 0,12 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, dando un residuo. Este intermedio en bruto se disolvió en metanol (12 ml, 0,30 mol) y etilendiamina (0,2 ml, 0,003 mol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, dando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de agua:ACN tamponado con hidróxido de amonio (pH = 10), dando 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un polvo amorfo de color blanco (118 mg, 71,36%). CLEM (M+1)+: 394, 396, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ, 12,05 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

10 Ejemplo 430: 3-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol



25 Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM pero usando 3-[4-(7-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentano-1,5-diol del Ejemplo 428, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo, (25 mg, 70%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H). EM (EN): 288 (M+1).

30 Ejemplo 431: bis(Trifluoroacetato) de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-nicotinonitrilo

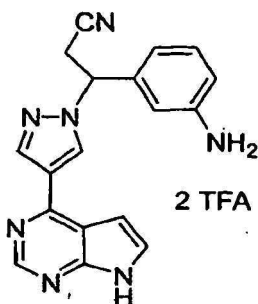


45 Una suspensión de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,00013 mol) (del Ejemplo 429), DMF (2,0 ml, 0,026 mol) y cianuro de cinc (0,1 g, 0,001 mol) se desgasificó mediante purgado con nitrógeno. Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g, 0,00006 mol) y la suspensión resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 170 °C durante 15 minutos en un microondas (Personal Chemistry). La reacción se dejó enfriar y los sólidos se retiraron por filtración. Las fracciones de DMF combinadas se concentraron al vacío. El residuo se trituró con 2:8 de acetato de etilo-hexanos y después con éter etílico para retirar los subproductos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de agua:acetonitrilo que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto racémico del título (43 mg, 59,65%). CLEM (M+1)+: 341, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,60 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

60 Ejemplo 431R y Ejemplo 431S

Los enantiómeros R-5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil)nicotinonitrilo y S-5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil)nicotinonitrilo se separaron por HPLC quiral en columna.

65 Ejemplo 467: bis(Trifluoroacetato) de 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapa 1: 3-(3-Nitrofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

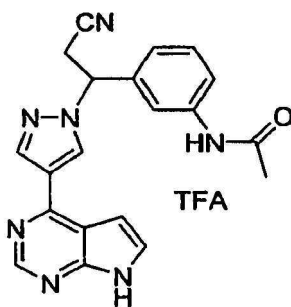
A 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (0,500 g, 0,00158 mol) en 8,0 ml de ACN seco se le añadió DBU (0,24 ml, 0,0016 mol) seguido de la adición de (2Z)-3-(3-nitrofenil)acrilonitrilo (0,36 g, 0,0021 mol) en 2,0 ml de ACN. La mezcla de reacción se calentó a 67 °C durante 18 horas. Ésta se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 6:4 de acetato de etilo-hexanos, dando 3-(3-nitrofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un aceite de color naranja oscuro (688 mg, 88,65%). CLEM (M+1)⁺: 490

Etapa 2. 3-(3-Aminofenil)-3-(4-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

El 3-(3-nitrofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,630 g, 0,00129 mol) se disolvió en etanol (65 ml, 1,1 mol), se desgasificó con nitrógeno y después se añadió paladio (0,55 g, 0,0052 mol) (al 10% sobre carbono). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno y después se cargó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno en un agitador Parr durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, dando 3-(3-aminofenil)-3-(4-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un aceite incoloro (550 mg, 95,92%), CLEM (M+1)⁺ = 460.

Etapa 3. bis(trifluoroacetato) de 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (18 mg, 38%), CLEM (M+1)⁺ = 329: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,61 (a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 1H).

Ejemplo 468: Trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)acetamida



Etapa 1 -3-(2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida

A 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,070 g, 0,00015 mol) (del Ejemplo 467) en DCM seco (1,0 ml, 0,016 mol) se le añadió TEA (0,042 ml, 0,00030 mol). La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de acetilo (0,016 ml, 0,00023 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando N-(3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida en forma de un aceite incoloro, (65 mg, 85,08%), CLEM(M+1)⁺= 502.

Etapa 2. Trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida

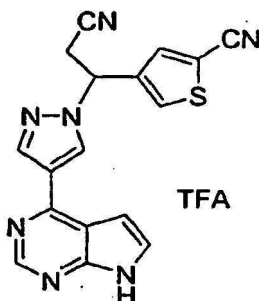
Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM, se

preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (40 mg, 68,9%), CLEM (M+1)⁺ = 372, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,61 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

5 **Ejemplo 470: Trifluoroacetato de 4-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-tiofeno-2-carbonitrilo**

10

15



20 **Etapa 1. 4-Bromo-2-(dietoximetil)tiofeno**

25

Una mezcla de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,2 g, 0,0063 mol) en etanol (10 ml, 0,2 mol) se trató con cloruro de amonio (0,42 g, 0,0078 mol) y ortoformiato de etilo (1,2 g, 0,0078 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 4-bromo-2-(dietoximetil)tiofeno en forma de un aceite (1,3 g, 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,63 (c, 4H), 1,24 (t, 6H).

30

Etapa 2 5-(Dietoximetil)tiofeno-3-carbaldehído

35

Una solución de 4-bromo-2-(dietoximetil)tiofeno (500 mg, 0,002 mol) en éter (5 ml, 0,05 mol) se enfrió a -78 °C. A esta solución, se le añadió gota a gota n-butil litio 2,5 M en hexano (0,83 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la reacción se le añadió DMF (0,4 g, 0,006 mol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo el 5-(dietoximetil)tiofeno-3-carbaldehído en forma de un aceite (170 mg, 42,0%). Mediante RMN ¹H se formaron dos regioisómeros de aldehídos y no se separaron; (nota: los desplazamientos de RMN son sólo para el isómero principal) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (s, 1H), 8,05, 7,7 (s, 1H), 7,45, 7,15 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

40

Etapa 3 (2E)-3-[5-(Dietoximetil)-3-tienil]acrilonitrilo

45

A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (100 mg, 0,0008 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,8 ml). El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 5-(dietoximetil)-tiofeno-3-carbaldehído (170 mg, 0,00079 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo (acetato de etilo:hexano, 1:5), dando (2E)-3-[5-(dietoximetil)-3-tienil]acrilonitrilo en forma de un aceite (160 mg, 84,9%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,0 (m, 3H), 5,65 (m 1H), 4,2 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 1,25 (m, 6H).

50

Etapa 4 3-[5-(Dietoximetil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

55

60

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,0007 mol) en ACN (2 ml, 0,04 mol) y (2E)-3-[5-(dietoximetil)-3-tienil]acrilonitrilo (160 mg, 0,00067 mol) (mezcla de regioisómeros) se le añadió DBU (80 µl, 0,0005 mol). La reacción se agitó durante una noche, después se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo (EtOAc al 50%/Hexano), dando 3-[5-(dietoximetil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo (160 mg, 43%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (a, 1H), 7,45(d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,74 (d, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,71 (m, 8H), 3,59 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), -0,08 (s, 9H); EM (EN): 553 (M+1).

65

Etapa 5 3-(5-Formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

5 Una solución de 3-[5-(dietoximetil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (70 mg, 0,0001 mol) en THF (1 ml, 0,01 mol) se trató con HCl 1 M en agua (400 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un residuo semisólido (60 mg, 98%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,46 (1H), 5,73 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,73-3,43 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,03 (s, 9H); EM (EN): 479 (M+1).

15 Etapa 6: 5-[(E)-(Hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

20 Una solución de 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (65 mg, 0,00014 mol) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (11 mg, 0,00016 mol) y bicarbonato potásico (23 mg, 0,00023 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un aceite semisólido (60 mg, 89,5%). (El producto en bruto contenía ambos isómeros de oxima y también ambos regioisómeros de tiofeno). EM (EN): 494 (M+1).

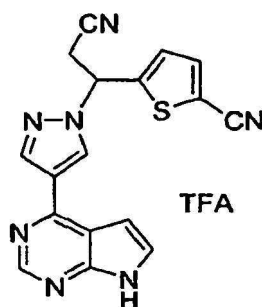
25 Etapa 7: 4-(2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo

30 A una mezcla de 3-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (70 mg, 0,0001 mol) en piridina (1 ml, 0,01 mol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (100 µl, 0,001 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 4-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo en forma de un producto en bruto (30 mg, 44%). EM (EN): 476 (M+1).

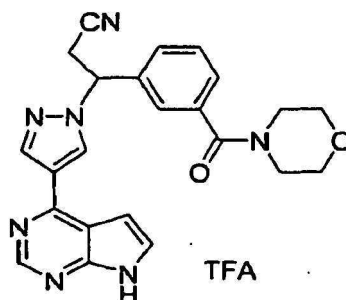
Etapa 8: Trifluoroacetato de 4-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo (50 mg, 0,0001 mol) en DCM (2 ml, 0,03 mol) y TFA (1 ml, 0,01 mol) se agitó durante 1 hora. El material de partida se consumió y el compuesto de metil hidroxi deseado se formó. La mezcla se concentró al vacío para retirar el TFA. El intermedio en bruto se disolvió en metanol (3 ml, 0,07 mol) y se trató con etilendiamina (1 ml, 0,01 mol). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró al vacío. Los productos se purificaron por HPLC preparativa eluyendo con ACN:agua con TFA al 0,2%, dando dos regioisómeros, el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (30 mg, 60%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H); EM (EN): 346 (M+1).

50 **Ejemplo 471: Trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo**



65 Se aisló como el segundo regioisómero del Ejemplo 470, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (4 mg, 8%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ 9,0 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,8 (dd, 2 H); EM (EN): 346 (M+1).

Ejemplo 472: Trifluoroacetato de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Etapa 1: Ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico

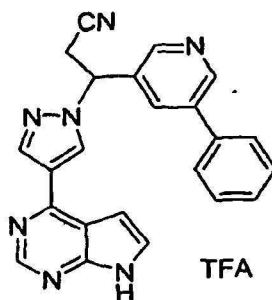
A una solución de 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoato de metilo (50 mg, 0,0001 mol) (preparada como en el Ejemplo 61) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se le añadió lentamente hidróxido de litio (1 mg, 0,0001 mol) en agua (1 ml, 0,06 mol). Se añadió agua y también se añadió un poco de HCl 1 N hasta que la solución se volvió ligeramente ácida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico en forma de un residuo en bruto (35 mg, 72,0%). EM (EN): 489 (M+1).

Etapa 2: 3-[3-(Morfolin-1-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una solución de ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoico (40 mg, 0,00008 mol) en DMF (1 ml, 0,01 mol) se le añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-0-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (36 mg, 0,000095 mol) y DIPEA (30 µl, 0,0002 mol). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió morfolina (10 mg, 0,00012 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-[3-(morfolina-1-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un producto en bruto (40 mg, 88%). EM (EN): 558 (M+1).

Etapa 3: Trifluoroacetato de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (18 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,665 (s, 1H), 7,55- 7,35 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65-3,4 (m, 6H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 1H); EM (EN): 428 (M+1).

Ejemplo 482: Trifluoroacetato de 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

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

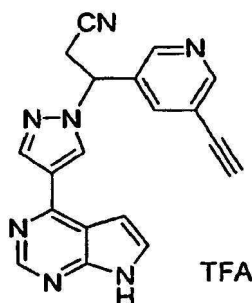
A una solución de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 429)(60 mg, 0,0001 mol) en 1,4-dioxano(2 ml, 0,02 mol) se le añadieron ácido fenilborónico (15 mg, 0,00012 mol) y bicarbonato sódico (30 mg, 0,0003 mol) en agua (0,5 ml, 0,03 mol). La mezcla

resultante se desgasificó usando nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,0001 mol) y se burbujeó de nuevo nitrógeno a través de la reacción. La reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 1 hora. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50 mg, 80%) en forma de un producto en bruto. EM (EN): 522 (M+1).

Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (20 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (m, 2 H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,25 (m 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,0 (m, 1H); EM (EN): 392,1 (M+1)

Ejemplo 486: Trifluoroacetato de 3-(5-etinilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



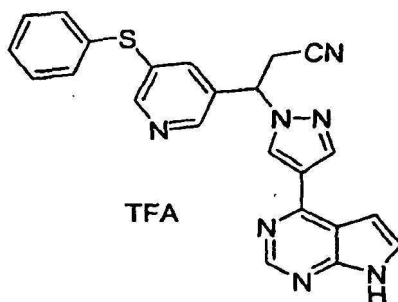
Etapa 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-[(trimetilsilil)etinil]piridin-3-ilpropanonitrilo

A una solución de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 429) (0,080 g, 0,00015 mol) en TEA (0,300 ml, 0,00215 mol) se desgasificó con nitrógeno y después se le añadieron yoduro de cobre (I) (0,005 g, 0,00003 mol), (trimetilsilil)acetileno y cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un tubo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de color negro resultante se repartió entre agua (10 ml) y éter etílico. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando 3-[4-(7-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-[(trimetilsilil)etinil]piridin-3-ilpropanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (60 mg, 72,6), CLEM (M+1)⁺: 542).

Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-(5-etinilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se disolvió 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-[(trimetilsilil)etinil]piridin-3-ilpropanonitrilo (0,050 g, 0,000092 mol) en DCM (5,0 ml, 0,078 mol) y TFA (2,0 ml, 0,026 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 90 minutos y se concentró al vacío. El residuo seco se disolvió en metanol enfriado en un baño de hielo y se añadió una solución de hidróxido potásico (0,482 g, 0,00859 mol) en metanol (10 ml, 0,2 mol). La solución de reacción se agitó durante 30 min se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de agua:ACN con TFA al 0,2%, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (15 mg, 35,85%). CLEM (M+1)⁺: 340, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,1 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

Ejemplo 488: Trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



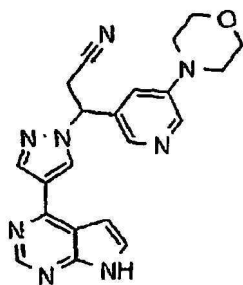
Etapa 1: 3-[5-(Feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Al 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,130 g, 0,000248 mol) del Ejemplo 429 Etapa 2, en 1,4-dioxano seco (1,60 ml, 0,0205 mol) se le añadió DIPEA (0,085 ml, 0,00049 mol). La solución se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,007 g, 0,00001 mol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (0,0036 g, 0,0000062 mol) y bencenotiol (0,025 ml, 0,00025 mol). La solución se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción en un tubo cerrado herméticamente se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se trituró con 9:1 de hexano-acetato de etilo, produciendo 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetil-silil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (110 mg, 80%). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 554,2.

Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo

El 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,110 g, 0,000199 mol) se disolvió en DCM (5,0 ml, 0,078 mol) y TFA (2,0 ml, 0,026 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío, el residuo resultante se disolvió en metanol (5,0 ml, 0,12 mol) y se añadió etilendiamina (0,1 ml, 0,002 mol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por CLEM (pH = 2), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (62 mg, 58,07%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s), 9,10 (s), 8,87(d), 8,60 (s), 8,50 (s), 8,43 (s), 7,82 (s), 7,78 (m), 7,39 (m), 7,25 (m), 7,18 (d), 6,20 (m), 3,84 (m), 3,70 (m). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 424,15

Ejemplo 491: 3-(5-Morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapa 1: 4-(5-Bromopiridin-3-il)morfolina

A una solución de [3,5-dibromopiridina (1000 mg, 0,004 mol) en 1,4-dioxano (8 ml, 0,1 mol) se le añadieron morfolina (400 mg, 0,004 mol) y *tert*-butóxido sódico (400 mg, 0,004 mol). La reacción se burbujeó con nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg, 0,0002 mol) y se burbujeó nitrógeno a través durante un par de minutos. La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de EtOAC:Hexano, dando 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina en forma de un aceite viscoso (400 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

Etapa 2: 5-Morfolin-4-ilnicotinaldehído

Una solución de 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina (100 mg, 0,0004 mol) en éter (2 ml, 0,02 mol) enfriada a -78 °C se trató con *n*-butil litio 2,5 M en hexano (0,2 ml) y se agitó durante 1 h. A esta mezcla se le añadió gota a gota

DMF (0,5 ml, 0,006 mol). La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 5-morfolin-4-ilnicotinaldehído (70 mg, 90%) en forma de un producto en bruto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,1 (s, 1H), 8,0 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

5

Etapa 3: (2E)-3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo

A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (70 mg, 0,0004 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,50 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 5-morfolin-4-ilnicotinaldehído (70 mg, 0,0004 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando (2E)-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo (75 mg, 100%) en forma de una mezcla de isómeros; CL/EM: 216 (M+1).

15

Etapa 4: 3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (120 mg, 0,00038 mol) en ACN (10 ml, 0,2 mol) y (2E)-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo (70 mg, 0,0003 mol) (mezcla de isómeros), se le añadió DBU (50 μl, 0,0003 mol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (200 mg, 100%) en forma de un producto en bruto; CL/EM = 531 (M+1).

20

25

Etapa 5: 3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación de la protección de SEM, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (18 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 6 (m, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,7(m, 4H), 3,6 (dd, 1H), 3,1 (m, 4 H); CL/EM: 401 (M+1).

30

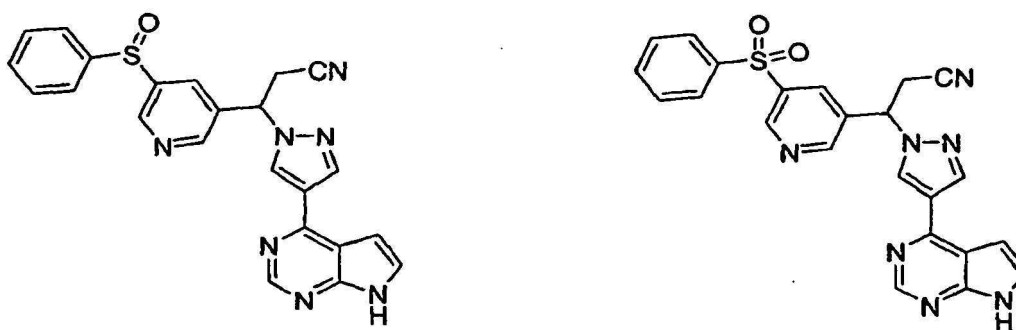
Ejemplo 496: 3-[5-(Fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, y
Ejemplo 497: 3-[5-(Fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

35

40

45

50



55

A la solución de trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,000093 mol) del Ejemplo 488, Etapa 2, en THF (1,0 ml, 0,012 mol) se le añadió MCPBA (0,022 g, 0,00013 mol) (0,031 g de 77% en agua), en un baño de agua-hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los productos en bruto se purificaron por CLEM (pH = 10). Se recogieron dos picos:

Nº 1 - Para producir 3-[5-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (8 mg, 19,57%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (s), 8,89 (d), 8,80 (d), 8,70 (s), 8,62 (s), 8,40 (s), 8,19 (s), 7,70 (m), 7,58 (s), 7,42 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 440,0

Nº 2 - Para producir 3-[5-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (s), 9,10 (s), 8,86 (m), 8,61(s), 8,40 (m), 7,98 (m), 7,62 (m), 7,58 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 456,0

60

Ejemplo 498: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol

65



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

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0,0003 mol) en ACN (2 ml, 0,04 mol) y DBU (50 μ l, 0,0003 mol), se añadió gota a gota el (2E)-pent-2-enal (4,0E1 mg, 0,00048 mol) en 1 ml ACN. La reacción se agitó durante 1 h, después se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto en forma de la forma del producto hidratado. CL/EM (M+H)⁺: m/z = 400.

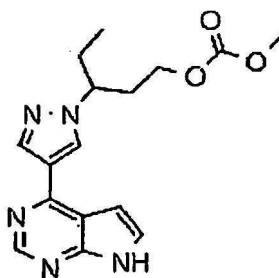
Etapa 2: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol

Una mezcla de [3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (50 mg, 0,0001 mol) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se trató con tetrahidroborato sódico (8 mg, 0,0002 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado en forma de un aceite. CL/EM (M+H)⁺: m/z = 402.

Etapa 3:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (6 mg, 20%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,50 (a, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 0,7 (t, 3H); CL/EM (M+H)⁺: m/z = 272.

Ejemplo 499: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentil carbonato de metilo



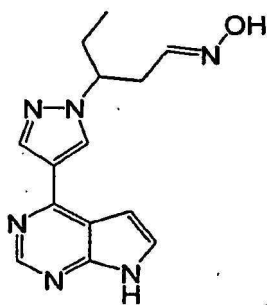
Etapa 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentil carbonato de metilo

A una solución de [3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol (50 mg, 0,0001 mol) del Ejemplo 498, Etapa 2 en piridina (1 ml, 0,01 mol) se le añadió cloroformiato de metilo (30 μ l, 0,0003 mol). La reacción se agitó durante 3 h, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron HCl 1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentil carbonato de metilo en forma de un residuo semisólido (30 mg, 50%). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 460.

Etapa 2:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación de la protección de SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (8 mg, 20%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (a, 1H), 7,600 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); CL/EM (M+H)⁺: m/z = 330.

Ejemplo 500(a): (1E)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima



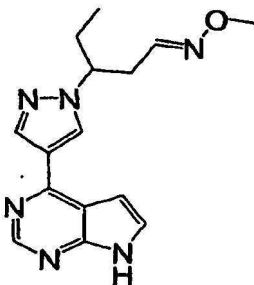
Etapa 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima

A una solución de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (60 mg, 0,0002 mol) del Ejemplo 498, Etapa 2 en metanol (2 ml, 0,05 mol) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (16 mg, 0,00022 mol) y bicarbonato potásico (22 mg, 0,00022 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando (1E)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima en forma de un residuo semisólido (50 mg, 80%). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 415.

Etapa 2:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (a, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,1 y 6,5 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); CL/EM (M+H)⁺: m/z = 285.

Ejemplo 501(a): (1E)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima, y Ejemplo 502(a): (1Z)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima



Etapa 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal-O-metiloxima y (1Z)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima

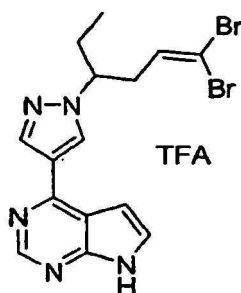
A una solución de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (70 mg, 0,0002 mol) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se le añadieron clorhidrato de metoxilamina (19 mg, 0,00022 mol) y bicarbonato potásico (22 mg, 0,00022 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima en forma de una mezcla de isómeros (70 mg, 90%) del producto en bruto. CL/EM (M+H)⁺: m/z = 429.

Etapa 2:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación de la protección de SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (4 mg, 25%). Isómero 1, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,6(m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/S (M+H)⁺: m/z = 299, Isómero 2 (3 mg, 22%), RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,5(m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); CL/EM (M+H)⁺: m/z = 299.

Ejemplo 503: Trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5



10

Etapa 1: 4-[1-(4,4-Dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15

A una solución de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (300 mg, 0,0008 mol) en DCM (4 ml, 0,06 mol) enfriada a 0 °C se le añadieron trifetilfosfina (800 mg, 0,003 mol) y tetrabromuro de carbono (500 mg, 0,002 mol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CL-EM prep. (ACN, agua, NH₄OH), dando 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido amorfo (50 mg, 10%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,9 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,0 (m, 5H).

20

CL/EM (M+H)⁺: m/z = 556

25

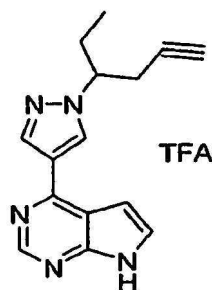
Etapa 2:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación de la protección de SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (8 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (a, 1H), 7,2 (a, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); CL/EM (M+H)⁺: m/z = 426.

30

Ejemplo 506: Trifluoroacetato de 4-[1-(1-Etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

35



40

45

Etapa 1: 4-[1-(1-Etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una solución de 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,00004 mol) (del Ejemplo 503 Etapa 1) en THF (1 ml, 0,01 mol) a -78 °C se trató con n-butil litio 2,5 M en hexano (0,032 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (1 ml, 0,06 mol) y HCl 1 N. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 4-[1-(1-etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un semisólido (12 mg, 80%). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 396.

50

55

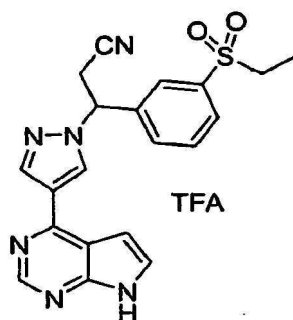
Etapa 2:

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación de la protección de SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (4 mg, 30%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,2 (a, 1H), 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); CL/EM(M+H)⁺: m/z = 266.

60

Ejemplo 516: (R)-3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, y (S)-3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo

65



Etapa 1: 1-Bromo-3-(etiltilio)benceno

Se añadió yodoetano (0,46 ml, 0,0058 mol) a una suspensión de 3-bromotiofenol (0,50 ml, 0,0048 mol), ACN (7,11 ml, 0,136 mol) y carbonato potásico (2,0 g, 0,014 mol). La reacción se agitó durante 2 h a ta, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos. La reacción se concentró al vacío, dando 1-bromo-3-(etiltilio) benceno en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 100%).

Etapa 2: 1-Bromo-3-(etilsulfonil)benceno

Se añadió el MCPBA (2,37 g, 10,6 mmol) a una solución de 1-bromo-3-(etiltilio)benceno (1,00 g, 4,80 mmol) en DCM (10 ml, 156 mmol) enfriada a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando 1-bromo-3-(etilsulfonil)benceno en forma de un aceite incoloro (1,1 g 92%), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H) 7,45 (t, 1H), 3,14 (c, 2H), 1,25 (t, 3H).

Etapa 3: (2E y Z)-3-[3-(Etilsufonil)fenil]acrilonitrilo

Se disolvió 1-bromo-3-(etilsulfonil)benceno (1,3 g, 0,0052 mol) en la DMF (15,0 ml, 0,194 mol) y se añadieron 2-propenonitrilo (0,68 ml, 0,010 mol), TEA (1,4 ml, 0,010 mol) y trifetilfosfina (0,23 g, 0,00089 mol). La solución resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio (0,07 g, 0,0003 mol). De nuevo, la reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 8 h. La reacción se completó por HPLC, después se dejó enfriar a ta y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando (2E y Z)-3-[3-(etilsulfonil)fenil]acrilonitrilo en forma de un aceite de color ámbar (1,1 g, 92%) CL/EM (M+H)⁺: m/z = 222.

Etapa 4: 3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

El (2E y Z)-3-[3-(etilsulfonil)fenil]acrilonitrilo (1,0 g, 0,0045 mol) se combinó con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,3 g, 0,0041 mol) y DBU (0,61 ml, 0,0041 mol) en ACN (10,0 ml, 0,191 mol) en una atmósfera de nitrógeno a ta. La reacción se agitó a ta durante 24 h. Ésta se repartió entre acetato de etilo y agua y se añadió HCl 0,1 N para ajustar el pH a 7. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando un aceite en bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo, dando 3-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un aceite (1,5 g, 68%). CL/EM (M+H)⁺: m/z = 537. El aceite era un racemato, que se separó por cromatografía quiral en columna (Chiracel OD-H, eluyendo con 30:30:40 de etanol:metanol:hexano, Tr 13,2 y 17,1 minutos), dando los dos enantiómeros, cada uno en forma de un vidrio (0,51 g) CL/EM (M+H)⁺: m/z = 537, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,85 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,78-3,42 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,97 (t, 2H), 0,05 (s, 9H).

Etapa 5:

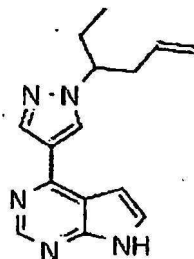
Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM los compuestos del título se prepararon, dando el isómero N° 1 en forma de un sólido amorfo de color blanco (300 mg, 80%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (c, 2H), 1,0 (t, 3H); EM (EN) (M+H)⁺: m/z = 407.

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM los

compuestos del título se prepararon, dando el isómero N° 2 en forma de un sólido amorfo de color blanco (300 mg, 80%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (c, 2H), 1,0 (t, 3H); EM (EN) (M+H)⁺: m/z = 407.

Ejemplo 526: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



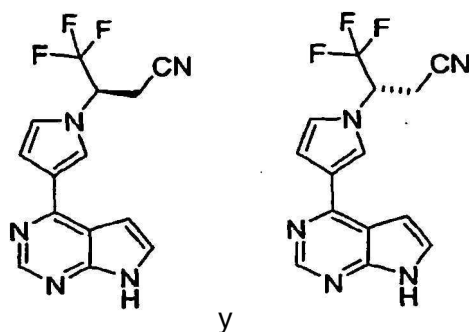
Etapa 1: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

A una solución enfriada con hielo de bromuro de metil trifenilfosfonio (100 mg, 0,0004 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol) se le añadió bis(trimetilsilil)amida potásica 0,5 M en tolueno (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de hielo, después se enfrió a -78 °C y se trató con 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (80 mg, 0,0002 mol) (del Ejemplo 498). La reacción se agitó a -78 °C y gradualmente se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 4-[1-(1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina 150 mg en forma de un producto en bruto. CL/EM = 398 (M+1).

Etapa 2: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61 para la eliminación del grupo protector SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (25 mg, 1%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,6 (s, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,0 (dd, 2H), 4,2 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 0,6 (t, 3H); CL/EM: 268 (M+1).

Ejemplo 500: (3R)- y (3S)-4,4,4-Trifluoro-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]butanonitrilo



Etapa 1. 4-Cloro-7-(dietoximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina (2,00 g, 0,0130 mol) y ortoformiato de etilo (25 ml, 0,15 mol) se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna f (eluyendo con acetato de etilo/hexanos), produciendo el producto deseado (1,13 g, 34%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

Etapa 2. 7-(Dietoximetil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

A una solución desgasificada de 4-cloro-7-(dietoximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,13 g, 0,00442 mol) y ácido 1-(trisisopropilsilil)-3-borónico (1,00 g, 0,00374 mol) y carbonato sódico (0,396 g, 0,00374 mol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,22 g, 0,00019 mol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la

mezcla se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos), proporcionando un residuo en forma de un aceite. Al residuo se le añadió ACN y el producto que precipitó se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de ACN (165 mg, 13%).

5 RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): δ 11,44 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,15 (t, 6H); EM (EN): M+H = 287.

Etapa 3.

10 A una solución de 7-(dietoximetil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,125 g, 0,436 mmol) y 4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo (0,0476 ml, 0,480 mmol) en ACN (1 ml) se le añadió DBU (0,0653 ml, 0,436 mmol). Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El TFA y el disolvente se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa/EM (C-18 eluyendo con un gradiente de H₂O/ACN que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto (102 mg, 76%). Cuando se deseó, los enantiómeros se separaron en forma sustancialmente pura por HPLC quiral (AD-H, EtOH al 20%/Hexano).

15 RMN ¹H (300 MHz, D₆-dmsO): δ 12,05 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,89-5,74 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H); EM (EN): M+H= 306.

20 El análogo en la Tabla 12 se preparó en forma racémica de acuerdo con el mismo procedimiento, usando un aceptor conjugado diferente y con la excepción de que en la adición del conjugado en la Etapa 3, la reacción se realizó a 40 °C durante 3 días.

Tabla 12

Ej. N°	Nombre	R	EM (EN) (M+1)	Procedimiento de preparación y separación quiral	
35	501	3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-, 1H-pirrol-1-il]butanonitrilo	CH ₃	252	Ej. 500, enantiómeros no separados

40 Los siguientes compuestos en la Tabla 13 se prepararon como se indica en la columna marcada "procedimiento de Prep." y los detalles de ciertos procedimientos sintéticos ejemplares se proporcionan en la siguiente Tabla 13.

45

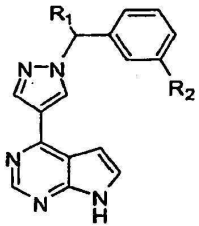
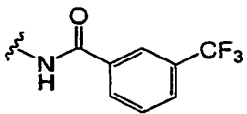
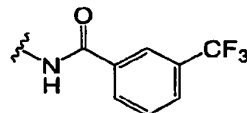
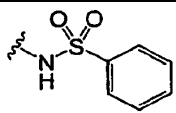
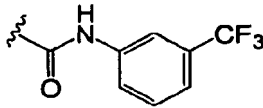
50

55

60

65

Tabla 13

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5					
15	CH ₂ CN		502	N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	Ej. 468
20	H		463	N-([4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	Ej. 468
25	603 e.e. N° 1 CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 516
	603 e.e. N° 2 CH ₂ CN	SO ₂ CH ₃	393	3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 516
30	H		431	N-([4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil)benzeno-sulfonamida	Ej. 469
35	H		463	3-([4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	Ej. 472

40

45

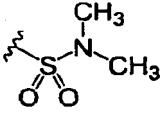
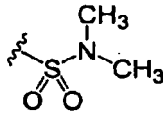
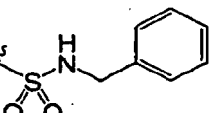
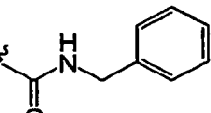
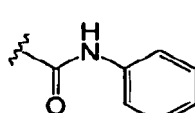
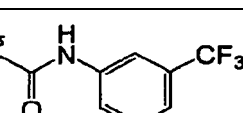
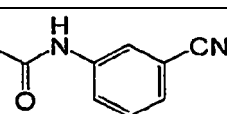
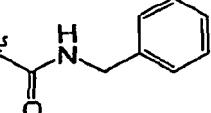
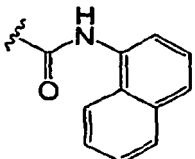
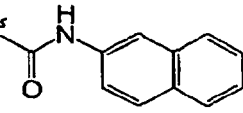
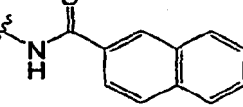
50

55

60

65

(continuación)

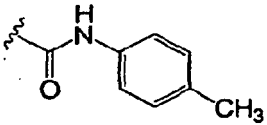
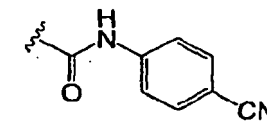
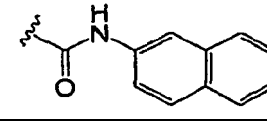
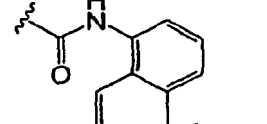
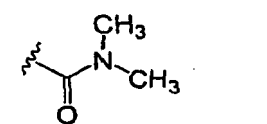
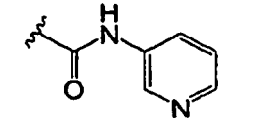
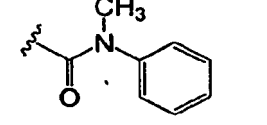
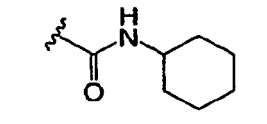
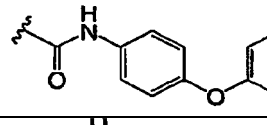
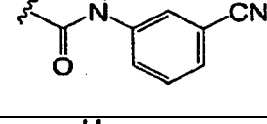
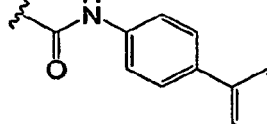
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 606 e.e. N° 1	CH ₂ CN		422	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Ej. 649
10 606 e.e. N° 2	CH ₂ CN		422	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Ej. 649
15 607	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de N-bencil-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benceno-sulfonamida	Ej. 649
20 608	CH ₂ CN		448	N-bencil-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-benzamida	Ej. 472
25 609	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-fenilbenzamida	Ej. 472
30 610	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida	Ej. 472
35 611	H		420	N-(3-cianofenil)-3-{[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzamida	Ej. 472
40 612	H		409	N-bencil-3-{[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzamida	Ej. 472
45 613	H		445	N-1-naftil-3-{[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzamida	Ej. 472
50 614	H		445	N-2-naftil-3-{[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzamida	Ej. 472
55 615	H		445	trifluoroacetato de N-(3-{[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil)-2-naftamida	Ej. 468
60					

65

(continuación)

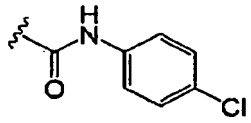
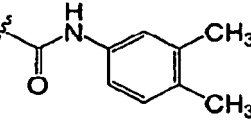
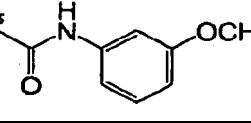
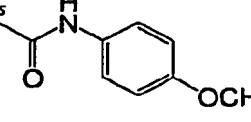
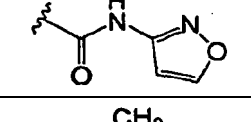
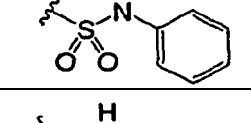
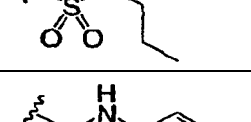
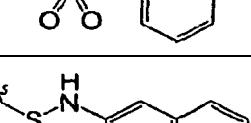
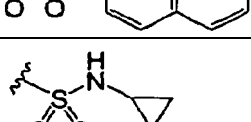
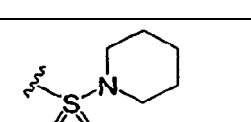
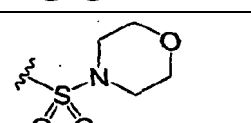
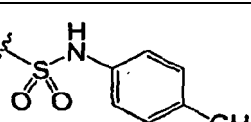

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 10 616	H		445	trifluoroacetato de N-(3-[[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil)-1-naftamida	Ej. 468
15 617	H		409	trifluoroacetato de 2-fenil-N-(3-[[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-fenil)acetamida	Ej. 468
20 618	H		429	trifluoroacetato de 3-cloro-N-(3-[[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil)-benzamida	Ej. 468
25 619	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-2-naftamida	Ej. 468
30 620	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-1-naftamida	Ej. 468
35 621	CH ₂ CN		448	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-2-fenilacetamida	Ej. 468
40 622	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de 3-ciano-N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)benzamida	Ej. 468
45 623	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-fenil)benzamida	Ej. 468
50 624	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-4-(trifluorometil)benzamida	Ej. 468
55 625	CH ₂ CN		449	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-N'-fenilurea	Ej. 480
60 626	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida	Ej. 472
65					

(continuación)

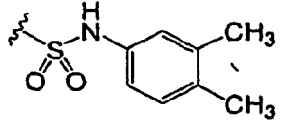
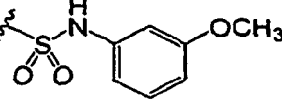
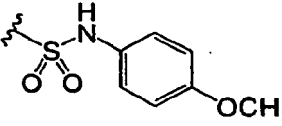
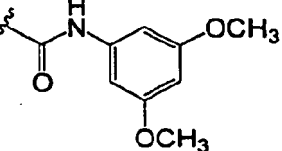
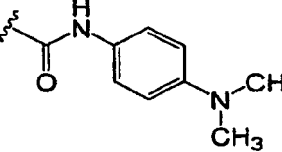
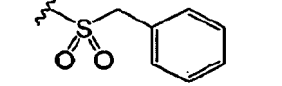
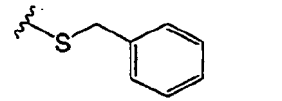
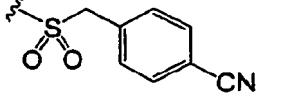
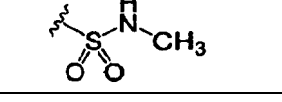
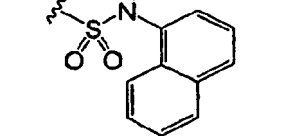
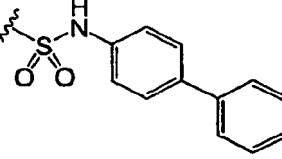
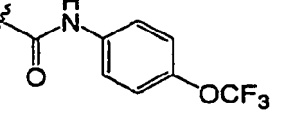
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 10 627	CH ₂ CN		448	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-metilfenil)benzamida	Ej. 472
15 628	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de N-(4-cianofenil)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzamida	Ej. 472
20 629	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-2-naftilbenzamida	Ej. 472
25 630	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-1-naftilbenzamida	Ej. 472
30 631	CH ₂ CN		386	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N,N-dimetilbenzamida	Ej. 472
35 632	CH ₂ CN		435	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-piridin-3-ilbenzamida	Ej. 472
40 633	CH ₂ CN		448	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-metil-N-fenilbenzamida	Ej. 472
45 634	CH ₂ CN		440	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-ciclohexilbenzamida	Ej. 472
50 635	CH ₂ CN		526	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-fenoxifenil)benzamida	Ej. 472
55 636	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de N-(3-cianofenil)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzamida	Ej. 472
60 637	CH ₂ CN		510	trifluoroacetato de N-bifenil-4-il-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzamida trifluoroacetato	Ej. 472

65

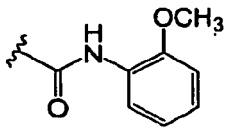
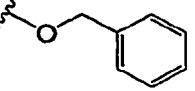
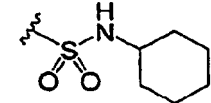
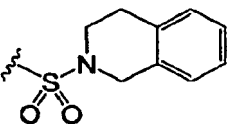
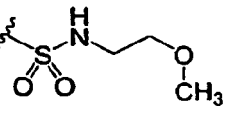
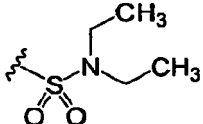
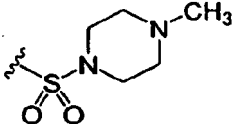
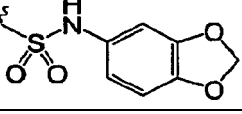
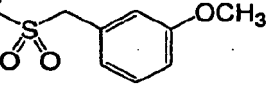
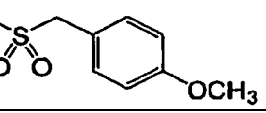
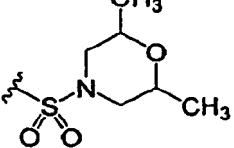
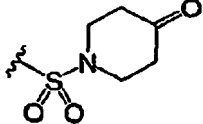
(continuación)

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 638	CH ₂ CN		468	trifluoroacetato de N-(4-clorofenil)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzamida	Ej. 472
10 639	CH ₂ CN		462	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(3,4-dimetilfenil)benzamida	Ej. 472
15 640	CH ₂ CN		464	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(3-metoxifenil)benzamida	Ej. 472
20 641	CH ₂ CN		464	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-metoxifenil)benzamida	Ej. 472
25 642	CH ₂ CN		425	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-isoxazol-3-ilbenzamida	Ej. 472
30 643	CH ₂ CN		484	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-metil-N-fenilbencenosulfonamida	Ej. 649
35 644	CH ₂ CN		436	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-propilbencenosulfonamida	Ej. 649
40 645	CH ₂ CN		470	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-fenilbencenosulfonamida	Ej. 649
45 646	CH ₂ CN		520	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-2-naftilbenceno-sulfonamida	Ej. 649
50 647	CH ₂ CN		434	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-ciclopropilbenceno-sulfonamida	Ej. 649
55 648	CH ₂ CN		462	3-[3-(piperidin-1-il sulfonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 649
60 649	CH ₂ CN		464	3-[3-(morfolin-4-il sulfonil)-Fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 649
65 650	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-metilfenil)benceno-sulfonamida	Ej. 649

(continuación)

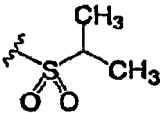
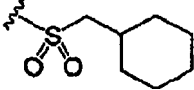
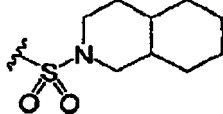
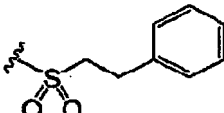
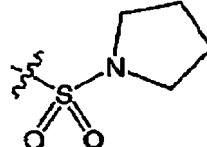
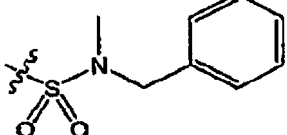
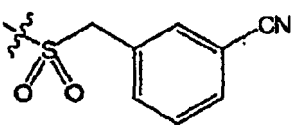
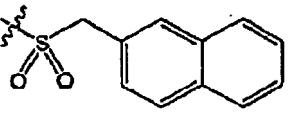
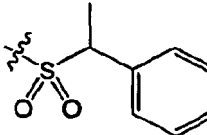
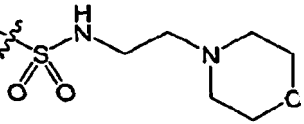
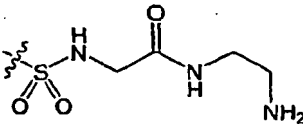
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 651	CH ₂ CN		498	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(3,4-dimetilfenil)benceno-sulfonamida	Ej. 649
10 652	CH ₂ CN		500	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(3-metoxifenil)benceno-sulfonamida	Ej. 649
15 653	CH ₂ CN		500	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-metoxifenil)benceno-sulfonamida	Ej. 649
20 654	CH ₂ CN		494	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(3,5-dimetoxifenil)benzamida	Ej. 472
25 655	CH ₂ CN		477	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-[4-(dimetilamino)fenil]-benzamida	Ej. 472
30 656	CH ₂ CN		469	3-[3-(bencilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 516
35 657	CH ₂ CN		437	3-[3-(bencitio)fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 514
40 658	CH ₂ CN		494	4-[[3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil]-sulfonil]metil}benzonitrilo	Ej. 516
45 659	CH ₂ CN		408	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-metil-bencenosulfonamida	Ej. 649
50 660	CH ₂ CN		520	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-1-naftilbencenosulfonamida	Ej. 649
55 661	CH ₂ CN		546	N-bifenil-4-il-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-bencenosulfonamida	Ej. 649
60 662	CH ₂ CN		518	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-benzamida	Ej. 472

(continuación)

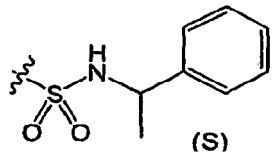
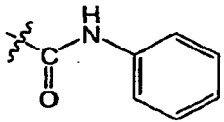
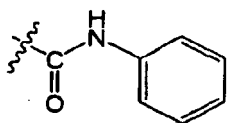
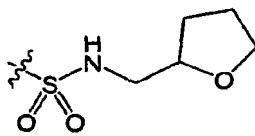
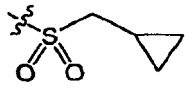
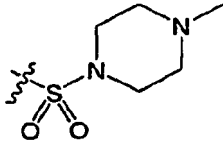
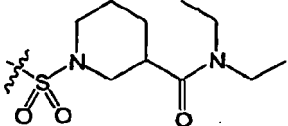
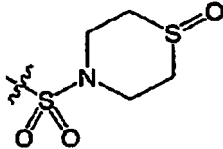
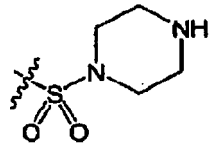
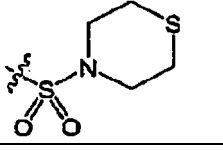
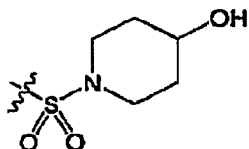
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 663	CH ₂ CN		464	trifluoroacetato de 3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-(2-metoxifenil)benzamida	Ej. 472
10 664	CH ₂ CN		421	3-[3-(benciloxi)fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 514
15 665	CH ₂ CN		476	trifluoroacetato de 3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-ciclohexilbencenosulfonamida	Ej. 649
20 666	CH ₂ CN		510	trifluoroacetato de 3-[3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propano-nitrilo	Ej. 649
25 667	CH ₂ CN		452	trifluoroacetato de 3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-(2-metoxietil)benceno-sulfonamida	Ej. 649
30 668	CH ₂ CN		450	3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N,N-dietilbencenosulfonamida	Ej. 649
35 669	CH ₂ CN		491	3-[3-[(4-etilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 649
40 670	CH ₂ CN		514	N-1,3-benzodioxol-5-il-3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)bencenosulfonamida	Ej. 649
45 671	CH ₂ CN		499	3-[3-[(3-metoxibencil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 516
50 672	CH ₂ CN		499	3-[3-[(4-metoxibencil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 516
55 673	CH ₂ CN		492	3-[3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 649
60 674	CH ₂ CN		476	trifluoroacetato de 3-[3-[(4-oxopiperedin-1-il)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ej. 649

65

(continuación)

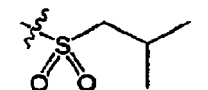
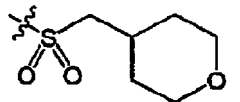
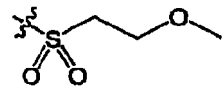
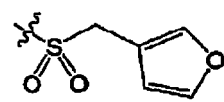
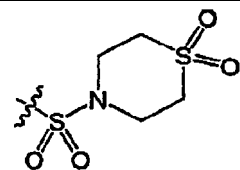
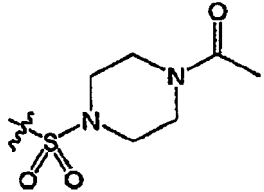
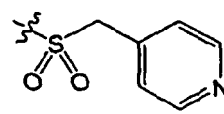
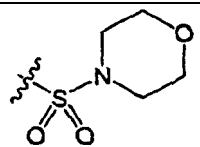
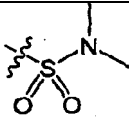
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 675	CH ₂ CN		421	trifluoroacetato de 3-[3-(isopropilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
10 676	CH ₂ CN		475	trifluoroacetato de 3-[3-[(ciclohexilmetil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
15 677	CH ₂ CN		516	trifluoroacetato de 3-[3-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ej. 649
20 678	CH ₂ CN		483	trifluoroacetato de 3-[3-[(2-feniletil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
25 679	CH ₂ CN		448	3-[3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 649
30 680	CH ₂ CN		498	N-bencil-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-metilbencenosulfonamida	Ej. 649
35 681	CH ₂ CN		494	3-[[3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-fenil]sulfonil]metil]-benzonitrilo	Ej. 516
40 682	CH ₂ CN		519	3-[3-[(2-naftilmetil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
45 683	CH ₂ CN		483	3-[3-[(1-feniletil)sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
50 684	CH ₂ CN		507	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-(2-morfolin-4-iletel)-bencenosulfonamida	Ej. 649
55 685	CH ₂ CN		494	N-(2-aminoetil)-2-[[3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil]sulfonil]-amino)acetamida	Ej. 649

(continuación)

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 686	CH ₂ CN		498	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-[(1S)-1-feniletil]bencenosulfonamida	Ej. 649
10 687 e.e. N° 1	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-fenil-benzamida	Ej. 472
15 687 e.e. N° 2	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-fenil-benzamida	Ej. .472
20 688	CH ₂ CN		478	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(tetrahidrofurano-2-il-metil)bencenosulfonamida	Ej. 472
25 689	CH ₂ CN		433	trifluoroacetato de 3-{3-[(ciclopropilmetil)sulfonil]fenil}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
30 690	CH ₂ CN		477	3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 472
35 691	CH ₂ CN		561	1-{3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-fenil}sulfonil}-N,N-dietyl-piperidina-3-carboxamida	Ej. 472
40 692	CH ₂ CN		496	3-{3-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]fenil}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 472
45 693	CH ₂ CN		463	3-{3-(piperazin-1-ilsulfonil)-fenil}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 472
50 694	CH ₂ CN		480	3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[3-(tiomorfolin-il-sulfonil)fenil]propanonitrilo	Ej. 472
55 695	CH ₂ CN		478	trifluoroacetato de 3-{3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)-sulfonil]fenil}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 472

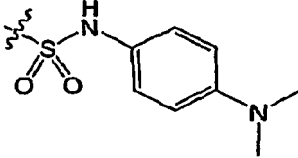
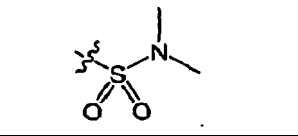
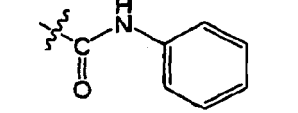
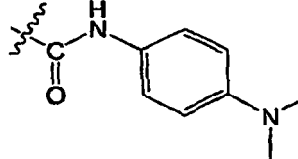
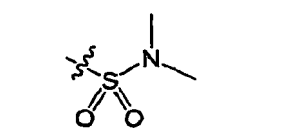
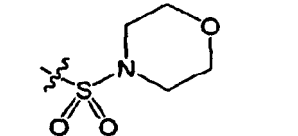
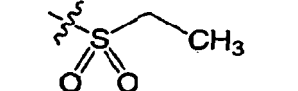
65

(continuación)

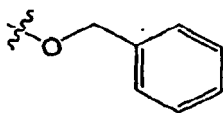
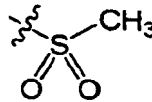
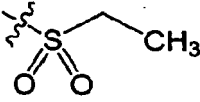
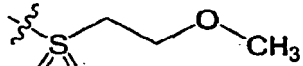
Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 696	CH ₂ CN		435	trifluoroacetato de 3-[3-(isobutilsulfonyl)fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ej. 516
10 697	CH ₂ CN		477	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-{3[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonyl]fenilo}propanonitrilo	Ej. 516
15 698	CH ₂ CN		437	trifluoroacetato de 3-[3-[(2-metoxietil)sulfonyl]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
20 699	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de 3-[3-[(3-furilmetil)sulfonyl]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
25 700	CH ₂ CN		512	3-[3-[(1,1-dioxidomorfolin-4-il)sulfonyl]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 649
30 701	CH ₂ CN		505	3-[3-[(4-acetilpiperazin-1-il)-sulfonyl]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 649
35 702	CH ₂ CN		470	3-[3-[(piridin-4-ilmetil)-sulfonyl]fenil]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ej. 516
40 703	CH ₂ C≡CH	H	314	trifluoroacetato de 4-[1-(1-Fenilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Ej. 705
45 704	CH ₂ C≡CH		463	4-(1-[1-[3-(morfolin-4-il-sulfonyl)fenil]but-3-in-1-il]-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Ej. 705
50 705	CH ₂ C≡CH	CN	339	trifluoroacetato de 3-[1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il]benzonitrilo	Ej. 705
50 706	CH ₂ C≡CH	CH=O	342	trifluoroacetato de 3-[1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il]benzaldehído	Ej. 706
55 707	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN	373	trifluoroacetato de 3-(3-cianofenil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo	Ej. 712
60 708	CH ₂ C≡CH		421	trifluoroacetato de N,N-dimetil-3-[1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il]-bencenosulfonamida	Ej. 705

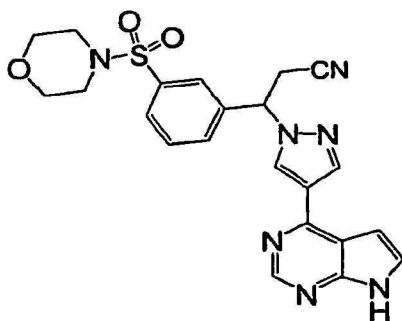
65

(continuación)

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 709	CH ₂ CN		513	3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-N-[4-(dimetilamino)fenil]-bencenosulfonamida	Ej. 649
10 710	CH ₂ CH ₂ - OCH ₃		441	trifluoroacetato de 3-{3-metoxi-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Ej. 712
15 711	CH ₂ C=CH		433	trifluoroacetato de N-fenil-3-{1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}-benzamida	Ej. 705
20 712	CH ₂ CH ₂ - OCH ₃	H	334	trifluoroacetato de 4-[1-(3-metoxi-1-fenil-propil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 712
25 713	CH ₂ C≡CH		476	trifluoroacetato de N-[4-(dimetilamino)fenil]-3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}benzamida	Ej. 705
30 714	CH ₂ CH ₂ OH		427	trifluoroacetato de 3-{3-hidroxi-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Ej. 712
35 715	CH ₂ - CH=CH ₂	CN	341	trifluoroacetato de 3-{1-[4-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il}benzonitrilo	Ej. 715
40 716	CH ₂ - CH=CH ₂	Br	394,396	trifluoroacetato de 4-{1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 716
45 717	CH ₂ CH=CF ₂	CN	377	3-(4,4-difluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il)-benzonitrilo	Ej. 717
50 718	CH ₂ CH=CF ₂		501	trifluoroacetato de 4-(1-[4,4-difluoro-1-[3-(morfolin-4-il-sulfonil)-fenil]but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 717
55 719	CH ₂ CH=CF ₂		444	trifluoroacetato de 4-(1-[1-[3-(etilsulfonil)-fenil]-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ej. 717

(continuación)

Ej. N°	R ¹	R ²	M+1	Nombre	Procedimiento de Prep.
5 720	CH ₂ CHCF ₂		458	trifluoroacetato de 4-(1-{1-[3-(benciloxi)fenil]-4,4-difluorobut-3-en-1-il}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 717
10 721	CH ₂ OCH ₃	H	320	4-[1-(2-metoxi-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 712
15 722	CH ₂ CHCF ₂		430	trifluoroacetato de 4-(1-{4,4-difluoro-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]but-3-en-1-il}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 717
20 723	H	CN	301	3-[[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil]benzonitrilo	Ej. 250
20 724	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	343	3-(1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butil]benzonitrilo	Ej. 250
25 725	CH ₂ CH ₂ CH ₂		446	trifluoroacetato de 4-(1-{1-[3-(etilsulfonil)-fenil]-4,4-difluorobutil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 717
25 726	CH ₂ CHCF ₂		474	trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-difluoro-1-{3-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina	Ej. 717

Ejemplo 649: 3-[3-(Morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**Etapas 1: 4-[(3-Bromofenil)sulfonil]morfolina**

Se añadió gota a gota morfolina (0,19 ml, 0,0022 mol) en 1,0 ml de THF a una solución de cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo (0,3 ml, 0,002 mol) y TEA (0,30 ml, 0,0022 mol) en 4,0 ml de THF seco enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se repartió entre HCl 0,05 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró al vacío, dando 4-[(3-bromofenil)sulfonil]morfolina en forma de un producto cristalino de color blanco (470 mg, 78%). CLEM (M+H)⁺: *m/z* = 306, 308.

Etapas 2: (2E y Z)-3-[3-(Morfolin-4-ilsulfonil)fenil]acrilonitrilo

La 4-[(3-bromofenil)sulfonil]morfolina (0,250 g, 0,000816 mol) se disolvió en DMF seca (2,5 ml, 0,032 mol) y la mezcla se desgasificó usando una corriente de nitrógeno. A esta mezcla se le añadieron TEA (0,23 ml, 0,0016 mol), 2-propenonitrilo (0,11 ml, 0,0016 mol), acetato de paladio (0,011 g, 0,000049 mol) y trifenilfosfina (0,0364 g, 0,000139 mol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción, después de su refrigeración a temperatura ambiente, se repartió entre HCl 0,05 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando (2E y Z)-3-[3-(morfolin-4-il-sulfonil)fenil]acrilonitrilo en forma de un aceite (0,240 g, 85%) que era una mezcla de isómeros cis y trans. CLEM (M+H)⁺: *m/z* = 279.

Etapas 3: 3-[3-(Morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

il]propanonitrilo

5 A una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,100 g, 0,000317 mol) y (2E y Z)-3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]acrilonitrilo (0,097 g, 0,00035 mol) en ACN seco (2,0 ml, 0,038 mol) se le añadió DBU (0,095 ml, 0,00063 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró al vacío, dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexanos (6:4) como eluyente, dando 3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo en forma de un aceite viscoso (62 mg, 32,94%). CLEM (M+H)⁺: *m/z* = 594.

Etapa 4:

15 Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 61 para la eliminación de la protección por SEM el compuesto del título se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco (30 mg, 63,84%). CLEM (M+H)⁺: *m/z* = 464, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,88 (s), 8,62 (s), 8,1 (s), 7,78 (m), 7,70 (m), 7,58 (m), 6,95 (m), 6,20 (m), 3,84 (m), 3,70 (m), 3,45 (m), 2,78 (m).

20 **Ejemplo 679: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-acetonitrilo**



35 Etapa 1: 4-(Hidroximetil)ciclohexanol

40 Se disolvió 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2,0 g, 0,012 mol) en éter (20,0 ml) y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1 M en éter (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (2 ml) y NaOH 1 N (2 ml) y se añadió éter (100 ml). Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y el residuo se usó en la siguiente reacción. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,02 y 3,75 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,03 (m, 1H).

Etapa 2: 4-[(Tritiloxi)metil]ciclohexanol

45 Se disolvió 4-(hidroximetil)ciclohexanol (2,0 g, 0,015 mol) en piridina (15,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió cloruro de trifenilmetilo (4,7 g, 0,017 mol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y a 25 °C durante 16 horas. Después, la reacción se concentró usando un evaporador rotatorio, y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y después se concentraron al vacío. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 30%/hexanos, dando el isómero cis (0,74 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,52 (m, 6H), 7,27 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,21-1,68 (m, 9H); y el isómero trans (2,72 g) RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,44 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 3,54 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,99-1,37 (m, 4H).

55 Etapa 3: Metanosulfonato de trans-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexilo

60 Se disolvió trans-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexanol (2,72 g, 0,00730 mol) en cloroformo (30,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadieron TEA (1,4 ml, 0,010 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml, 0,0088 mol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,43 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 4,57 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,09-1,60 (m, 5H).

Etapa 4: 7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

65 Se mezcló 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 0,0048 mol) con

hidruro sódico (0,34 g, 0,0086 mol) y metanosulfonato de trans-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexilo (3,00 g, 0,00666 mol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió DMF (8,3 ml) y la mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla calentada se agitó a 55 °C durante 48 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y después se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 40%/hexanos, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 670, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,84-7,51 (m, 10H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76-2,11 (m, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 5: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetanol

Se disolvió 7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,3 g, 0,0004 mol) en metanol (7,0 ml) y THF (2,0 ml, 0,025 mol) y se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,5 ml). Después, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que no había presente material de partida y el análisis por CLEM mostró la presencia del producto. La reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 428

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (d,2H),4,41 (m, 1H), 3,51-3,71 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,70-1,93 (m, 4H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 6: Metanosulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo

Se disolvió cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetanol en cloroformo (3,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadieron TEA (0,10 ml, 0,00072 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,0006 mol) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró principalmente el producto presente en la mezcla. La reacción se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. CL/EM (M+H)⁺: 506

Etapa 7: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetónitrilo

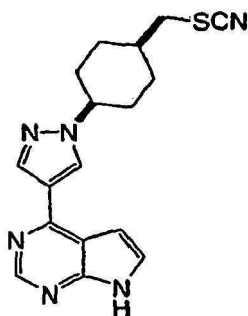
Se mezclaron metanosulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (0,10 g, 0,00020 mol) y cianuro sódico (0,050 g, 0,0010 mol) y DMSO (1,0 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 437, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (S, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,45(d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 8: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclohexilacetónitrilo

Se añadieron cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetónitrilo (0,080 g, 0,00018 mol) y TFA (0,50 ml, 0,0065 mol) a DCM (3,00 ml, 0,0468 mol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se concentró mediante evaporación rotatoria y el concentrado se disolvió en metanol (3,0 ml, 0,074 mol) y se añadió hidróxido de amonio (0,5 ml, 0,01 mol). Esta reacción se agitó a 25 °C durante 6 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5%/EtOAc, dando el producto.

CL/EM (M+H)⁺: 307, RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H),4,42(m, 1H), 2,61 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,27 (m, 2H), 1,70-2,15 (m, 7H).

Ejemplo 680: Tiocianato de cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo



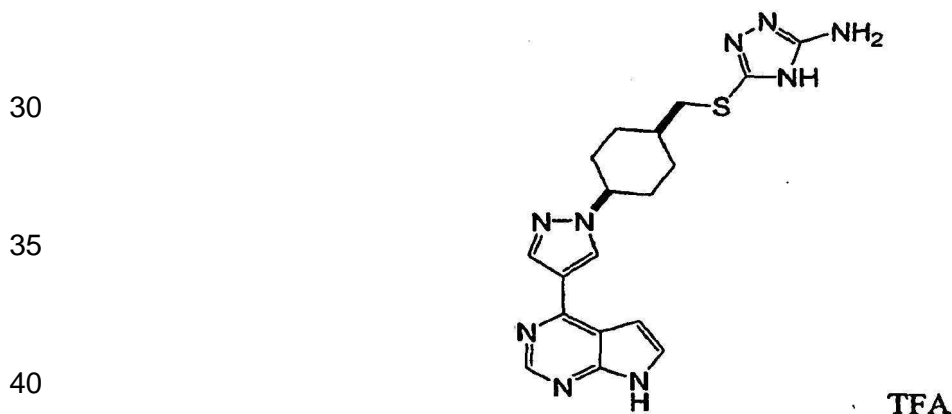
Etapa 1: Tiocianato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo

5 Se disolvió metanosulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (0,10 g, 0,00020 mol) en DMSO (1,00 ml) con tiocianato potásico (0,082 g, 0,00084 mol). La reacción se calentó a 68 °C durante 4 días, momento en el que el análisis por CLEM mostró una proporción ~4:1 de producto/material de partida. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexanos, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 469, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

15 Etapa 2: Tiocianato de cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo

Se disolvió tiocianato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo en metanol (2,0 ml, 0,049 mol) y DCM (2,0 ml, 0,031 mol) y se añadió TFA (0,5 ml, 0,006 mol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por TLC mostró que no había material de partida presente y el análisis por CLEM mostró el producto. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 2%/EtOAc, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 339, RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

25 **Ejemplo 681: Trifluoroacetato de N-5-[(cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina**

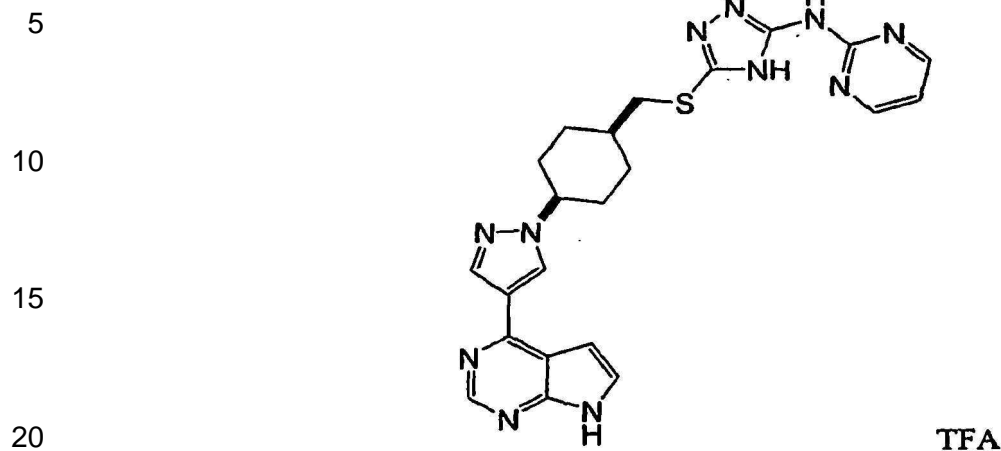


Etapa 1: 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina

45 Se disolvieron metanosulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (124,56 mg, 0,00024 mol) y 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (43,00 mg, 0,0003702 mol) en DMF (1,20 ml) y se añadió carbonato potásico (0,122 g, 0,000887 mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h, momento en el que el análisis por CLEM mostró que la reacción casi se había completado, y el producto que había presente. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 526, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,22 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (m, 2H), 1,70-2,10 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

55 Etapa 2: 5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Se disolvió 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (9a) en TFA (1 ml) y se agitó durante 2 h. La solución se concentró usando un evaporador rotatorio para retirar el TFA. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (1 ml). La solución se agitó durante una noche. El análisis por CLEM mostró la desprotección completa. La solución se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto se aisló por CLEM prep. usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN al 11%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 33% a 6 min; 60 ml/min; el detector se ajustó a m/z 396; tiempo de retención, 5,5 min (2 realizaciones). El eluato se liofilizó. Rendimiento de 21 mg (sal di-TFA). CL/EM (M+H)⁺: 396, RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,9 (s a, 1H, NH); 8,9 (2 singletes, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (d, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,9 (m, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H). EM (EN) 396 (M+1).

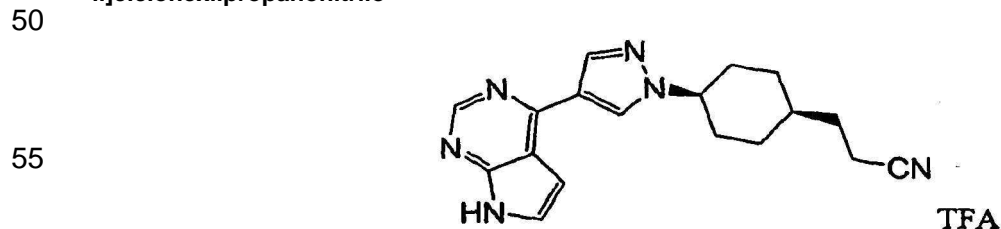
Ejemplo 682: Trifluoroacetato de N-5-[(cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina

Etapa 1: N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina

25 En un vial [A] 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,047 g, 0,000089 mol) se calentó con 2-cloropirimidina (0,011 g, 0,000096 mol) en 1,4-dioxano (1,00 ml, 0,0128 mol) a 150 °C durante 40 minutos en un reactor de microondas. El análisis por CLEM mostró que la reacción no había tenido lugar. A la reacción se le añadió 2-cloropirimidina (0,020 g, 0,00017 mol) con carbonato de cesio (0,033 g, 0,00010 mol) y yoduro de cobre (I) (4,00 mg, 0,000210 mol) y esta mezcla se calentó a 115 °C durante 3 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente y principalmente había producto. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 2%/EtOAc, dando el producto. CL/EM (M+1)+: 604, RMN ¹H (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,80-2,15 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

35 Etapa 2: N-5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina

40 Se disolvió N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina (0,024 g, 0,000040 mol) en DCM (4,00 ml) y se añadió TFA (0,50 ml, 0,0065 mol). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (3,00 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,50 ml). Esta reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se purificó por CL prep., dando el producto en forma de la sal trifluoroacetato. CL/EM (M+H)+: 474, RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

Ejemplo 683: Trifluoroacetato de 3-cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilpropanonitrilo

60 Etapa 1: 2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-8-il)etanol

65 Se disolvió 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilacetato de etilo (3,40 g, 0,0149 mol) preparado de acuerdo con el procedimiento de Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu. (*Organic Letters* 2005; 7(19); 4181-4183) en éter (30,00 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1,00 M en éter (15,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 60 minutos y a 25 °C durante 2 horas. La

reacción se enfrió y se añadió agua (0,40 ml, 0,022 mol) seguido de hidróxido sódico 1,00 M (0,40 ml). Después, a la reacción se le añadió éter (100,00 ml) y el sólido que precipitó se retiró por filtración. El filtrado se concentró usando un evaporador rotatorio, dando el producto. RMN ¹H (CDCl₃): 3,94 (s, 4H), 3,67 (t, 2H), 1,20-1,80 (m, 11H).

5 Etapa 2: 4-(2-Hidroxietil)ciclohexanona

10 Se disolvió 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)etanol (2,70 g, 0,0145 mol) en acetona (10,00 ml) y THF (10,00 ml) y se añadió HCl 6,00 M (6,00 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, se neutralizó con una solución de NaHCO₃ y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y con NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): 3,75 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,20-2,13 (m, 7H).

Etapa 3: 4-(2-Hidroxietil)ciclohexanol.

15 Se disolvió 4-(2-hidroxietil)ciclohexanona (2,00 g, 0,0141 mol) en éter (30,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en éter (14,1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y a 25 °C durante 16 horas. A la reacción se le añadió THF (20,00 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió agua (0,40 ml, 0,022 mol) seguido de hidróxido sódico 1,00 M (0,40 ml). Después, a la reacción se le añadió éter (100,00 ml), la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después se filtró y el filtrado se concentró usando un evaporador rotatorio, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
20 RMN ¹H (CDCl₃): 3,96 y 3,57 (m, 1H) CHOH secundario y principal (proporción ~1:5) 3,70 (m, 2H), 0,94-2,02 (m, 11H).

25 Etapa 4: 4-[2-(Tritiloxi)etil]ciclohexanol

30 Se disolvió 4-(2-hidroxietil)ciclohexanol (en bruto a partir de la reacción anterior) (1,88 g, 0,0130 mol) en piridina (20,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió cloruro de trifenilmetilo (4,0 g, 0,014 mol) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a 25 °C durante 16 horas. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30%/hexanos), dando el isómero trans (1,98 g)
35 RMN ¹H (CDCl₃): 7,42-7,45 (m, 6H), 7,20-7,30 (m, 9H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,17-1,60 (m, 5H), 0,89 (m, 2H).

Etapa 5: Metanosulfonato de trans-4-[2-(Tritiloxi)etil]ciclohexilo

40 Se disolvió trans-4-[2-(Tritiloxi)etil]ciclohexanol (1,95 g, 0,00504 mol) en cloroformo (40,00 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadieron TEA (0,98 ml, 0,0071 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,47 ml, 0,0060 mol) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. RMN ¹H (CDCl₃): 7,41-7,45 (m, 6H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,55 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20-1,60 (m, 5H), 0,95 (m, 2H).

45 Etapa 6: 7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[2-(tritoloxi)etil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina

50 Se mezcló 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-trimetilsilil]etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (1,0 g, 0,0032 mol) con hidruro sódico (0,23 g, 0,0058 mol) y trans-4-[2-(tritoloxi)etil]ciclohexil metanosulfonato (2,10 g, 0,00452 mol) y esta mezcla se enfrió a -78 °C. A la reacción se le añadió DMF (6,00 ml) y esta mezcla se dejó calentar a 25 °C y después se agitó durante 20 minutos. La reacción se agitó a 55 °C durante 48 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 40%/hexanos, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 684,
55 RMN ¹H (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 9H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 1,50-2,25 (m, 11H). 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 7: 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletanol (7b).

60 Se disolvió 7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[2-(tritoloxi)etil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (1,45 g, 0,00212 mol) en metanol (30,00 ml) y THF (10,00 ml) y se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (2,00 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, momento en el que, el análisis por TLC mostró que no había material de partida presente y el análisis por CLEM mostró la presencia del producto. La reacción se añadió en una solución saturada de NaHCO₃, y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 442
65

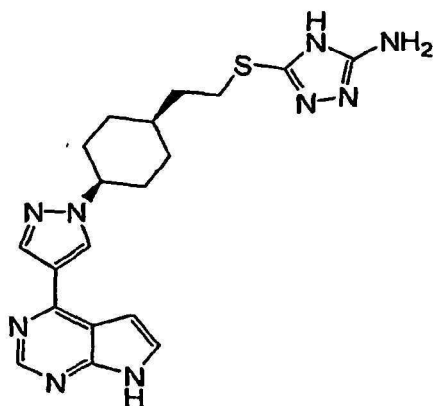
Etapa 8: 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletil metanosulfonato (8b).

Se disolvió 2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletanol (0,89 g, 0,0020 mol) en DCM (12,00 ml, 0,1872 mol) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadieron TEA (0,43 ml, 0,0031 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 0,0024 mol) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto presente. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. CL/EM (M+H)⁺: 520, RMN ¹H (CDCl₃): 8,90 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,60-2,40 (m, 11H). 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Etapa 9: 3-cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilpropanonitrilo trifluoroacetato (9b).

Se disolvió metanosulfonato de 2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletilo (0,075 g, 0,00014 mol) en DMSO (1,50 ml) y se añadió cianuro sódico (0,035 g, 0,00072 mol). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3,00 ml) y se añadió TFA (0,50 ml, 0,0065 mol). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró la mayor parte del intermedio de hidroximetilo. La mezcla se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se disolvió en metanol (3,00 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,50 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. Después, la reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se purificó por CL prep., dando el producto en forma de la sal TFA (47,8 mg). CLEM (M+H)⁺: 321, RMN ¹H (CD₃OD): 8,86 (s, 1H), 8,81(s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,67 (m, 2H).

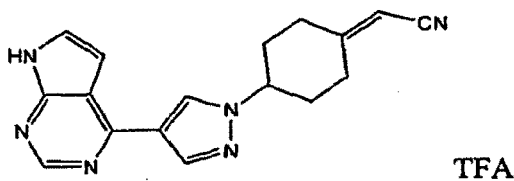
Ejemplo 684: Trifluoroacetato de 5-[(2-cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-etil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina



Se disolvió metanosulfonato de 2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletilo (0,060 g, 0,00012 mol) en DMF (1,31 ml) con 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,020 g, 0,00017 mol) y carbonato potásico (0,024 g, 0,00017 mol). Esta mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y después se concentró usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DCM (3,60 ml) y se añadió TFA (0,60 ml, 0,0078 mol). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas y después se concentró usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol (3,60 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (0,60 ml), y esta mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y el concentrado se purificó por CL prep., dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 410, RMN ¹H (CD₃OD): 8,85 (s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 7H).

Ejemplo 685: Trifluoroacetato de 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetónitrilo

65



Etapa 1: 1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-ol

Se disolvió 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (2,00 g, 0,0128 mol) en éter (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1 M en éter (7,0 ml) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, momento en el que el análisis por TLC mostró que no había material de partida presente. Después, la reacción se interrumpió con agua y NaOH 1 N (0,5 ml de cada uno) y después se filtró. El sólido filtrado se lavó con éter y el filtrado con éter combinado se concentró usando un evaporador rotatorio, dando el producto. RMN (CDCl₃): 3,94 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 4H), 1,54-1,70 (m, 4H).

Etapa 2: Metanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilo

Se disolvió 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (0,40 g, 0,0025 mol) en cloroformo (10,0 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadieron TEA (0,49 ml, 0,0035 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 0,0030 mol) y esta mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃): 4,85 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H).

Etapa 3: 4-[1-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina

Una mezcla de metanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilo (0,50 g, 0,0015 mol) con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (0,36 g, 0,0011 mol) e hidruro sódico (0,082 g, 0,0020 mol) se enfrió a -78 °C y se añadió DMF (2,0 ml). La reacción se dejó calentar a 25 °C, después se agitó durante 20 minutos y después se calentó a 55 °C durante 24 horas. Después, la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y NaCl saturado, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexanos, dando el producto. CL/EM (M+H)⁺: 456, RMN ¹H (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Etapa 4: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona

A 4-[1-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (2,13 g, 0,00467 mol) se le añadió acetona (85 ml) seguido de HCl 12 M en agua (4,0 ml). La reacción se agitó a TA. Después de 1 h, el análisis por CLEM mostró la reacción al 66%. Después de 4 h, el análisis por HPLC mostró la reacción al 80%. Después de 20 h, el análisis por HPLC no mostró ningún cambio (ni pérdida de SEM). La mezcla de reacción se inactivó en un exceso de NaHCO₃ sat. La acetona se retiró mediante evaporación rotatoria. Después, la mezcla resultante de bicarbonato acuoso y un sólido de color blanco se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se agitó con NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró a sequedad, dejando 2,0 g de un producto en bruto. TLC (iPrOH al 5%-EtOAc al 40%-hexano): producto Fr 0,12 (cetal 0,22). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice. Se usó una columna de 40 g; flujo 40 ml/min; [A = iPrOH al 2%-hexano] [B = iPrOH al 6%-EtOAc al 50%/hexano]; A, 2 min; Gradiente con respecto a B en 25 min, después B durante 10 min. El eluyente se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 1,3 g de un sólido de color blanco. Procedimiento por HPLC: Zorbax SB C18, 5 μm, 15 cm, 35 °C, flujo 1,2 ml/min, CH₃CN al 10%-H₂O (TFA al 0,05%), con respecto a CH₃CN al 100% en 9,0 min; tiempo de detención 12,3 min; detector 268 nm; tiempo de retención del material de partida, 7,4 min; producto, 6,9 min (UV máx. 220, 268, 300, 322 nm). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H); 8,3 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 4,7 (m, 1H, NCH); 3,6 (t, 2H); 2,3-2,5 (m, 8H); 0,9 (t, 2H); -0,1 (s, 9H). EM (EN) 412 (M+1).

Etapa 5: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetonitrilo

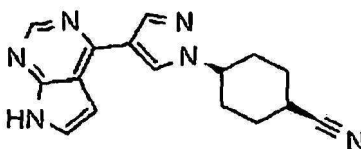
A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (1,90 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (321 μl, 0,00198 mol) en THF (4 ml). La reacción se mantuvo durante 10 min, después se añadió a una solución de 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (743 mg, 0,00180 mol) en THF (5 ml) en agitación a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó 1,5 h a ta. El análisis por CLEM mostró una conversión limpia, dando el producto deseado. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, después con NaCl sat., después se secó sobre

Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, produciendo 0,76 g de un sólido cristalino de color blanco (TLC (EtOAc) Fr 0,33). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice. Se usó una columna de 40 g; flujo 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]; A, 2 min; Gradiente con respecto a B en 20 min. La evaporación rotatoria produjo 0,70 g de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 89%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 5,3 (s, 1H, olefina); 4,5 (m, 1H, NCH); 3,6 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 2,7 (m, 1H); 2,5 (m, 4H); 2,1 (m, 2H); 1,0 (m, 2H); -0,1 (s, 9H). EM (EN) 435 (M+1).

Etapas 6: 4-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetronitrilo

Una solución de TFA (0,5 ml, 0,006 mol) y 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetronitrilo (22,7 mg, 0,000522 mol), se agitó durante 1,5 h. Después, la solución se concentró usando un evaporador rotatorio para retirar el TFA. El análisis por CLEM mostró la conversión, dando el intermedio de hidroximetilo, M+H 335. Se añadió metanol; y la mezcla de metanol se concentró de nuevo usando un evaporador rotatorio. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (0,25 ml, 0,0064 mol). La solución resultante se agitó durante 16 h. El análisis por CLEM mostró la desprotección completa. Después, la solución se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto se aisló por HPLC prep. usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN al 18%-H₂O (TFA al 0,1%), 1 min, con respecto al 35% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a 254 nm; tiempo de retención, 4,4 min. El eluato se liofilizó, produciendo 7,6 mg de un sólido de color blanco (sal TFA; racémica; 34,6%). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,9 (s a, 1H, NH); 8,9 (s, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 5,6 (s, 1H, olefina); 4,6 (m, 1H, NCH); 2,8 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,5 (m, 2H); 2,3 (m, 2H) 2,0 (m, 2H). EM (EN) 305 (M+1).

Ejemplo 686: Trifluoroacetato de cis-4-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo



Etapas 1: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbaldehído oxima

Se añadió una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (53,4 mg, 0,000336 mol) en DMSO (0,3 ml, 0,004 mol) a una solución de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-metanol (57,4 mg, 0,000134 mol) y TEA (56,1 μl, 0,000403 mol) en DCM (0,3 ml, 0,004 mol) a -10 °C. La mezcla se agitó vigorosamente a 10-20 °C durante una hora. El análisis por CLEM mostró conversión en el aldehído. Después, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con ácido cítrico al 10%, agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio 57 mg de un residuo.

Al residuo resultante se le añadió hidroxilamina-HCl (50 mg), 1 ml de K₂CO₃ al 20% y 3 ml de MeOH y esta mezcla se agitó a ta hasta que el análisis por CLEM mostró la conversión en la oxima correspondiente, M+H 441. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 30 mm x 10,0 mm; CH₃CN al 30%-H₂O (TFA al 0,1%), 1 min, al 60% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a m/z 441; tiempo de retención, 6,0 min de liofilización. Rendimiento: 17,4 mg de un sólido de color blanco.

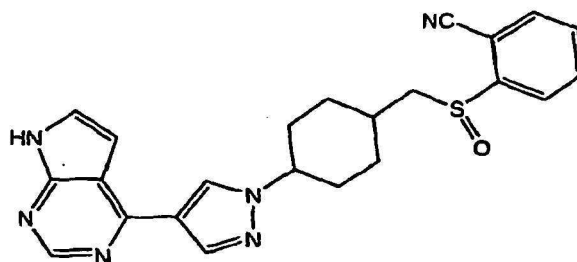
Etapas 2: cis-4-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo

[A] Se disolvió cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbaldehído oxima (11,0 mg, 0,0000250 mol) en piridina (0,25 ml, 0,0031 mol), se añadió cloruro de bencenosulfonilo (10,0 μl, 0,0000784 mol) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de agitar 15 h, el análisis por CLEM mostró la formación del producto, M+H 423. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN al 45%-H₂O (NH₄OH al 0,1%), 1 min, al 75% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a m/z 423; tiempo de retención, 4,8 min. El eluyente se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 8 mg del producto deseado.

El producto se disolvió en TFA (0,25 ml) y se agitó durante 2 h. La solución se concentró usando un evaporador rotatorio para retirar el TFA. Se añadió metanol y la mezcla se concentró de nuevo. El análisis por CLEM mostró la conversión limpia en el intermedio de hidroximetilo (M+H 323). El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (0,25 ml). La solución se agitó durante 0,5 h, momento en el que el análisis por CLEM mostró la desprotección completa para dar el producto deseado M+H 293. Después, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm;

CH₃CN al 15%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 30% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a *m/z* 293; tiempo de retención, 5,2 min. El eluato se liofilizó, produciendo 5,5 mg del producto en forma de una sal TFA. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,82 (s a, 1H, NH); 8,87 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,40 (m, 1H, NCH); 3,22 (m, 1H); 2,05 (m, 6H); 1,79 (m, 2H). EM (EN) 293 (M+1).

Ejemplo 687: Trifluoroacetato de 2-[(cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfonil]benzonitrilo



Etapa 1: 4-[1-(cis-4-[(2-Bromofenil)tio]metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de metanosulfonato de (cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo como en el Ejemplo 686 [A]. Rendimiento del 73%. El producto se purificó usando el siguiente procedimiento de HPLC: Zorbax SB C18, 5 μm, 15 cm, 35 °C, flujo 1,2 ml/min, CH₃CN al 10%-H₂O (TFA al 0,05%), con respecto CH₃CN al 100% en 9,0 min; tiempo de detención 12,3 min; detector 254 nm; tiempo de retención del mesilato de partida, 7,5 min; producto, 9,9 min (UV máx. 215, 258, 300 y 326 nm). TLC: Fr 0,3 usando EtOAc al 35%/iPrOH al 5%/hexano. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice usando EtOAc al 30%/iPrOH al 5%/hexano. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7-27 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 6,82 (d, 1H); 5,67 (s, 2H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,55 (m, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,02 (m, 3H); 1,83 (m, 4H); 0,92 (m, 2H); -0,06 (s, 9H). EM (EN) 598/600 1:1 (M+1).

Etapa 2: 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]benzonitrilo

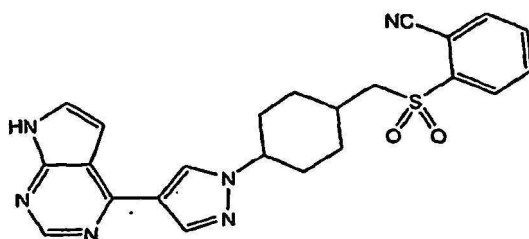
Se agitaron 4-[1-(cis-4-[(2-bromofenil)tio]metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (62,7 mg, 0,000105 mol), cianuro de cinc (123 mg, 0,00105 mol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (30,2 mg, 0,000262 mol) en DMF (3 ml) y la solución se lavó abundantemente con nitrógeno. Después, la solución se calentó a 100 °C durante 25 min en un reactor de microondas. Los análisis por CLEM y HPLC mostraron una reacción de >90%. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN al 52%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 75% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a 545 nm. El eluyente se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 37 mg de la sal TFA de sulfuro de 2-cianofenilo. Procedimiento de HPLC: Zorbax SB C18, 5 μm, 15 cm, 35 °C, flujo 1,2 ml/min, CH₃CN al 10%-H₂O (TFA al 0,05%), con respecto CH₃CN al 100% en 9,0 min; tiempo de detención 12,3 min; detector 265 nm; tiempo de retención del material de partida, 9,9 min; producto, 8,9 min. EM (EN) 545 (M+1).

Etapa 3: 2-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfonil]-benzonitrilo

Una solución de 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]benzonitrilo (30,6 mg, 0,0000562 mol), en TFA (1 ml) se agitó durante 2 h. La solución se concentró usando un evaporador rotatorio para retirar el TFA. Se añadió metanol y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche, momento en el que el análisis por HPLC mostró la desprotección completa. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN al 30%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 59% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a *m/z* 415 nm; tiempo de retención, 4,7 min. El eluato se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 36 mg de la sal TFA de sulfuro, una material vítreo incoloro. RMN (d₆-DMSO) δ 12,82 (s a, 1H, NH); 8,84 (2 singletes, 2H); 8,45 (s, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,34 (td, 1H); 7,24 (s, 1H); 4,39 (m, 1H, NCH); 3,23 (d, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,89 (m, 3H); 1,72 (m, 4H). EM (EN) 415 (M+1). Después, este material se disolvió en CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. A la mezcla enfriada se le añadió MCPBA (12,9 mg, 0,0000562 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El análisis por CLEM mostró la conversión en el producto, y que no quedaba sulfuro. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación rotatoria y el producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN al 18%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,0 min, al 35% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a *m/z* 431 nm; tiempo de retención, 5,6 min. El producto se aisló a partir del eluyente mediante liofilización. El rendimiento fue de 27,6 mg de la sal TFA. El procedimiento de HPLC fue: Zorbax

SB C18, 5 μ m, 15 cm, 35 $^{\circ}$ C, flujo 1,2 ml/min, CH₃CN al 10%-H₂O (TFA al 0,05%), con respecto CH₃CN al 100% en 9,0 min; tiempo de detención 12,3 min; detector 268 nm; tiempo de retención del material de partida, 5,6 min; sulfóxido, 4,8 min; sulfona, 5,2 min; MCPBA, 6,0 min. RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,1 (s, 1H, NH); 9,0 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 2,5 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,3-1,7 (m, 7H). EM (EN) 431 (M+1).

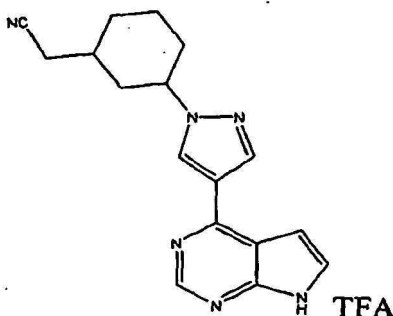
Ejemplo 688: Trifluoroacetato de 2-[(cis-4-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfonil]benzonitrilo



TFA

Se disolvió 2-[(cis-4-[4-(7H-Pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfonil]-benzonitrilo (17,2 mg, 0,0000400 mol) (21 mg de la sal TFA) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. A esta mezcla se le añadió MCPBA (18 mg, 0,0000800 mol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 $^{\circ}$ C, y después durante 16 h a ta. Los análisis por HPLC y CLEM mostraron producto en el 80% del área, y sulfóxido en el 3% del área. El MCPBA se retiró usando un lavado de NaHCO₃ sat., y la mezcla lavada resultante se concentró por evaporación rotatoria. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN al 23%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,0 min, con respecto al 43% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a *m/z* 447 nm; tiempo de retención, 5,1 min. El producto se aisló a partir de eluyente mediante liofilización. El rendimiento fue de 5 mg de la sal TFA. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,70 (s, 1H, NH); 8,83 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,21 (dd, 1H); 8,16 (dd, 1H); 8,01 (td, 1H); 7,95 (td, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,62 (d, 2H); 2,28 (m, 1H); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,72 (m, 4H). EM (EN) 447 (M+1).

Ejemplo 689: Trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetónitrilo



TFA

Etapas 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclohexanona

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (309 mg, 0,980 mmol) en ACN (6 ml) se le añadió 2-ciclohexen-1-ona (190 μ l, 0,96 mmol) seguido de DBU (40 μ l, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora, punto en el que el análisis por CLEM indicó la adición completa. La mezcla se redujo al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto (397 mg, 98%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). EM (EI) *m/z* = 412,2 (M+H).

Etapas 2: (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetónitrilo

A una solución de t-BuOK en THF (1,0 M, 0,255 ml, 0,255 mmol) a 0 $^{\circ}$ C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (43 μ l, 0,27 mmol) en THF (0,6 ml). La reacción se mantuvo durante 10 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (100,0 mg, 0,2430 mmol) en THF (0,34 ml). Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la adición completa, produciendo el producto deseado en forma de una mezcla de isómeros E y Z (87,9 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 0,5H), 8,83 (s, 0,5H), 8,27 (d, 1H), 8,25 (s,

1H), 7,40 (s, 0,5H), 7,39 (s, 0,5H), 6,81 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,67 (s, 2H), 5,28 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). EM (EI) m/z = 435,2 (M+H).

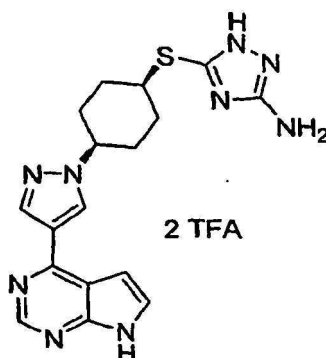
5 Etapa 3: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclohexilacetoniitrilo

10 A (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetoniitrilo (42,0 mg, 0,0966 mmol) se le añadió THF (0,5 ml). La solución resultante se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota L-Selectride® 1,0 M en THF (120 µl, 0,12 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 h, punto en el que el análisis por CLEM indicó la reducción completa. La reacción se interrumpió a -78 °C mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaCl saturado y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el producto (26,5 mg, 63%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,6-1,4 (m, 11H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). EM (EI) m/z = 437,2 (M+H).

15 Etapa 4: Trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoniitrilo

20 A 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoniitrilo (30,1 mg, 0,0689 mmol) se le añadieron DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, punto en el que el análisis por CLEM indicó la escisión completa, dando el intermedio de N-hidroximetilo. El disolvente se retiró y al residuo se le añadió metanol (1,0 ml) seguido de etilendiamina (37 µl, 0,55 mmol), después de lo cual la reacción se agitó durante 5 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la reacción completa. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por CLEM preparativa, proporcionando el producto en forma de una sal TFA (24 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 2,5-1,5 (m, 9H). EM (EI) m/z = 307,10 (M+H).

25 **Ejemplo 690: bis(Trifluoroacetato) de 5-((cis-4-[4-(7H-pirrolo(2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil)tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina**



45 Etapa 1: trans-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol

50 Una solución de 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (662 mg, 1,61 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente tetrahydroaluminato de litio (2 M en THF, 0,804 ml, 1,61 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente hasta que el análisis por CLEM indicó que la reducción se había completado. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con la adición gota a gota de agua (0,5 ml). Se añadió DCM, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual los sólidos precipitados se retiraron por filtración. El filtrado se redujo al vacío, dejando un sólido de color blanco (0,63 g, 99%). El análisis por HPLC del sólido mostró una proporción de aproximadamente 4:1 del producto trans con respecto a cis. El análisis por TLC (6:3:1 de EtOAc:hexanos:isopropanol) dio un Fr de 0,25 para el producto cis, y 0,18 para el producto trans. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para recuperar 230 mg puros del alcohol trans y 25 mg puros del alcohol cis, y 350 mg de isómeros mixtos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). EM (EI) m/z = 414 (M+H).

60 Etapa 2: Metanosulfonato de trans-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilo

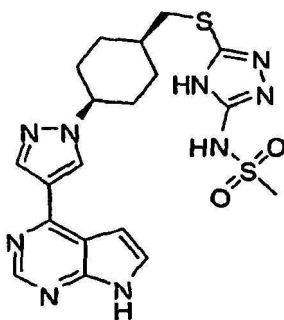
65 A trans-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol (154 mg, 0,372 mmol) se le añadieron DCM (1,0 ml) y TEA (73 µl, 0,52 mmol). Después, la solución resultante se enfrió a 0 °C

y se añadió cloruro de metanosulfonilo (34 μ l, 0,45 mmol). La reacción se mantuvo durante 2 horas, punto en el que el análisis por y por CLEM indicó que la reacción se había completado. La reacción se repartió entre agua y DCM, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de disolvente. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaCl saturado, después se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío, dando el producto en bruto que se usó sin purificación adicional (173 mg, 95%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). EM (EI) m/z = 492,1 (M+H).

Etapa 3: bis(Trifluoroacetato) de 5-((cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil)tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución de metanosulfonato de trans-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilo (42 mg, 0,085 mmol) en DMF (800 μ l) se le añadieron 3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-tiol (30 mg, 0,26 mmol) y K_2CO_3 (36 mg, 0,26 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se mantuvo a 100 $^\circ C$ durante 2 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la conversión en el producto deseado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo sucesivamente con éter, acetato de etilo y 3:1 de cloroformo:alcohol isopropílico. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando 5-((cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil)tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (27,3 mg, 63%). Al producto se le añadieron DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, punto en el que el análisis por CLEM indicó la escisión completa, dando el intermedio de N-hidroximetilo. El disolvente se retiró y al residuo se le añadió metanol (1,0 ml) seguido de NH_4OH (0,3 ml), la reacción se agitó durante 16 horas, punto en el que el análisis por CLEM indicó la desprotección completa. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por CLEM preparativa, proporcionando el producto en forma de una sal bis-TFA (15,1 mg, 29%). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 6H). EM (EI) m/z = 382,2 (M+H).

Ejemplo 691: Trifluoroacetato de N-5-((cis-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil)-metil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il}metanosulfonamida



TFA

Etapa 1. N-5-((cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-metil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-ilmetanosulfonamida

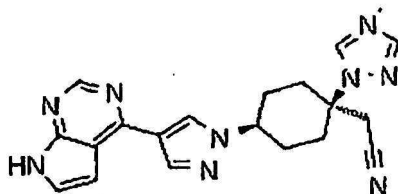
Se disolvió 5-((cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-metil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (30,00 mg, 5,706E-5 mol) en DCM (2,00 ml, 0,0312 mol) con TEA (0,024 ml, 0,00017 mol) y se enfrió a 0 $^\circ C$. A la reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0066 ml, 0,000086 mol) y la mezcla resultante se agitó a 0 $^\circ C$ durante 60 minutos, momento en el que el análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente, dando el producto. CL/EM (M+1)+: 604

Etapa 2. N-5-((cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il-metanosulfonamida

En un matraz de fondo redondo de una boca se disolvió [A] N-5-((cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-ilmetanosulfonamida (0,025 g, 0,000041 mol) en DCM (3,00 ml, 0,0468 mol) y se añadió TFA (ml, 0,006 mol). La reacción se agitó a 25 $^\circ C$ durante 16 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio, se disolvió en metanol (2,00 ml, 0,0494 mol) y se añadió amoniaco 16 M en agua (0,2 ml). La reacción se agitó a 25 $^\circ C$ durante 3 horas, momento en el que el análisis por CLEM mostró que no había material de partida presente. La reacción se concentró usando un evaporador rotatorio y se purificó por CL prep., dando el producto en forma de la sal trifluoroacetato. CL/EM (M+1)+: 474, RMN 1H (CD_3OD): 8,87 (s, 1H), 8,82 (s,

1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,85 (m, 4H).

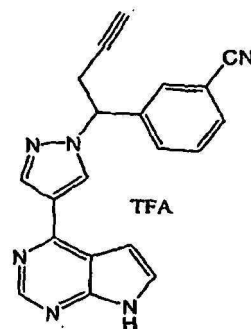
Ejemplo 692: [cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil]acetónitrilo



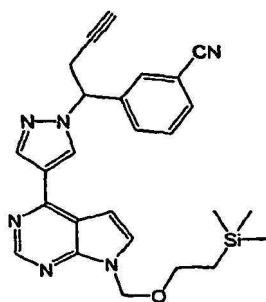
Se agitaron 1H-1,2,4-triazol (91,0 mg, 0,00132 mol), DBU (174 μ l, 0,00070 mol), [A] 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilideno-acetonitrilo (86,4 mg, 0,000199 mol) y ACN (2,0 ml) a ta. Después de 4 d, el análisis por CLEM mostró un producto de aproximadamente el 58% de área (dos picos, M+H 504, relación 1:1). El DBU en la reacción se neutralizó con TFA. El producto se aisló por HPLC prep. usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN al 32%-H₂O (TFA al 0,1%), 1 min, al 47% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a 254 nm; tiempo de retención, 5,1 (A) y 5,4 (B) min. El eluyente se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 22 mg de (A) y 36 mg de (B).

Desprotección: Los productos se disolvieron por separado en TFA (0,5 ml) y se agitaron durante 1 h. El análisis por CLEM mostró la conversión en el derivado de hidroximetilo (M+H 404). Las soluciones se concentraron usando un evaporador rotatorio para retirar el TFA. Se añadió metanol y las mezclas resultantes se concentraron de nuevo. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió hidróxido de amonio (0,25 ml). La solución se agitó durante 0,5 h. El análisis por CLEM mostró la desprotección completa (M+H 374) y después la mezcla se concentró por evaporación rotatoria. Cada isómero se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN al 15%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 32% a 6 min; 30 ml/min; detector ajustado a *m/z* 374; tiempo de retención, 4,5 min (A) y 4,7 min (B). Los eluatos se liofilizaron. Rendimiento de 13 mg del isómero A y 24 mg del isómero B (sales TFA, sólidos de color blanco). El análisis de RMN (incluyendo NOE y COSY) era coherente con la expectativa para las estructuras, con A = cis y B = trans. RMN (d₆-DMSO) δ cis: 12,94 (s a, 1H, NH); 8,95 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 4,48 (m, 1H, NCH); 3,12 (s, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,07 (m, 4H); 1,69 (m, 2H). EM (EN) 374 (M+1). trans: 12,85 (s a, 1H, NH); 8,94 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 4,50 (m, 1H, NCH); 3,48 (s, 2H); 2,42-2,10 (m, 8H). EM (EN) 374 (M+1).

Ejemplo 705: Trifluoroacetato de 3-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il-benzonitrilo



Etapa 1: 3-{1-[4-(7-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il} benzonitrilo

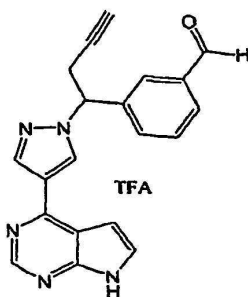


Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M en hexano (0,31 ml) a una solución de 3-(3-ciano-
 5 fenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (100 mg,
 0,0002 mol) (preparado usando un procedimiento análogo al Ejemplo 712, Etapa 1) en DCM (3 ml, 0,05 mol) y la
 mezcla se enfrió a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 h y más tarde se inactivó con metanol
 10 frío (3 ml, 0,07 mol). La reacción se dejó calentar a 0 °C y se añadieron carbonato potásico (60 mg, 0,0004 mol) y
 reactivo Bestmann-Ohira (1,5 equiv., 57 mg) (E. Quesada y col., Tetrahedron, 62 (2006) 6673-6680). La reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa
 orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el producto en bruto. El
 15 producto en bruto se purificó usando gel de sílice (1:3 a 1:1 de EtOAc/Hexano), dando el producto deseado, 3-{1-[4-
 (7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}benzocitrilo (40 mg de
 mezcla). *m/z* = 469 (M+1).

Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-ilbenzocitrilo

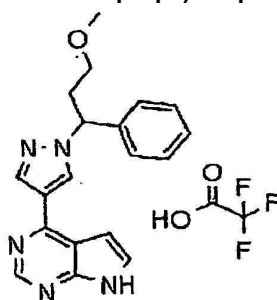
Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 712, Etapa 4, se preparó el compuesto del título (4,5 mg,
 46%) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ 12,5 (a, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H),
 8,4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,8 (m 2H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,9 (s,
 20 1H). *m/z* = 339 (M+1).

Ejemplo 706: Trifluoroacetato de 3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}benzaldehído

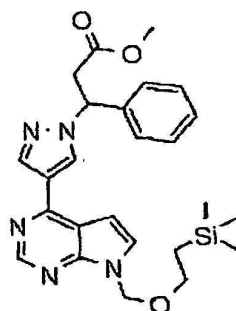


Usando el procedimiento del Ejemplo 705, se preparó el compuesto del título como subproducto (4,5 mg,
 46%) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H),
 8,4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,9 (m 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd,
 35 1H), 2,9 (s, 1H). *m/z* = 342.

Ejemplo 712: Trifluoroacetato de 4-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



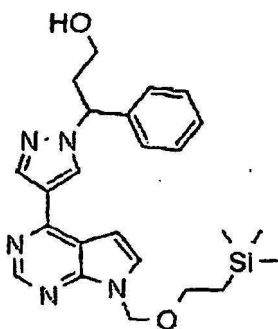
Etapa 1: 3-Fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo



Se añadió lentamente una solución de (2E)-3-fenilacrilato de metilo (500 mg, 0,003 mol) en ACN (2 ml, 0,04 mol) a una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 0,002 mol) en ACN (2 ml, 0,04 mol) y DBU (500 μ l, 0,003 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, dando un aceite. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano (de 1:2 a 1:1) dio 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (500 mg, 70%) en forma de un residuo semisólido.

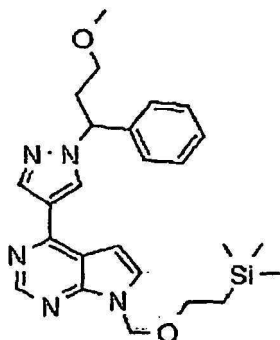
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,4 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 6 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,02 (s, 9H), m/z = 478 (M+1).

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



Se añadió hidruro de diisobutilaluminio en hexano (1 M, 0,69 ml) a una solución de 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (150 mg, 0,00031 mol) en DCM (3 ml, 0,05 mol) y la mezcla se enfrió a -78 $^{\circ}C$ en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 h a -78 $^{\circ}C$ y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con metanol (100 μ l), y cloruro de amonio saturado (100 μ l), después se recogió en acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró, dando 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (130 mg, 92%) en forma de un aceite. m/z = 450 (M+1).

Etapas 3: 4-[1-(3-Metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



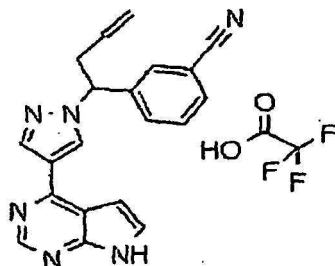
Se añadió hidruro sódico (9,6 mg, 0,00040 mol) a una solución de 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (120 mg, 0,00027 mol) en DMF (3 ml, 0,04 mol) y la mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}C$. La reacción se agitó durante 20 min y se añadió yoduro de metilo (22 μ l, 0,00035 mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, dando 4-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 88%) en forma de un semisólido. m/z = 464 (M+1).

Etapas 4: Trifluoroacetato de 4-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 0,02 mol) a una mezcla de 4-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,0002 mol) en DCM (3 ml, 0,05 mol) a temperatura ambiente. El material de partida se consumió después de su agitación durante 2 h y la solución de reacción se concentró para retirar el TFA. La reacción bruta se diluyó con metanol (3 ml, 0,07 mol) y se trató con etilendiamina (0,3 ml, 0,004 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se concentró y se purificó usando HPLC sobre una columna C-18 eluyendo con un gradiente ACN:agua que contenía TFA al 0,2%, dando el compuesto del título (43 mg, 60%) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9

(s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,2 (a, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H). $m/z = 334$ (M+1).

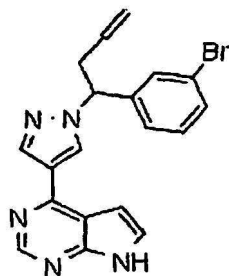
Ejemplo 715: Trifluoroacetato de 3-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-ilbenzonitrilo



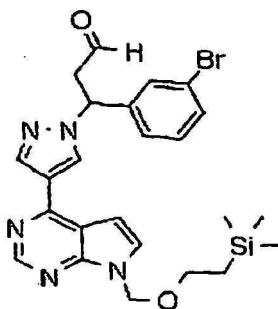
Una mezcla de [4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,00005 mol) en DMF (2 ml, 0,02 mol) y cianuro de cinc (60 mg, 0,0005 mol) se desgasificó con una corriente de nitrógeno. Después, la mezcla se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,00003 mol), se desgasificó de nuevo con nitrógeno y después se calentó en un reactor de microondas a 170 °C durante 15 min. La reacción se dejó enfriar, se filtró y se purificó por HPLC sobre una columna C-18 eluyendo con un gradiente de ACN/agua/TFA, dando el compuesto del título (10 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (a, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3 (m, 1H). $m/z = 341$ (M+1).

Ejemplo 716: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



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

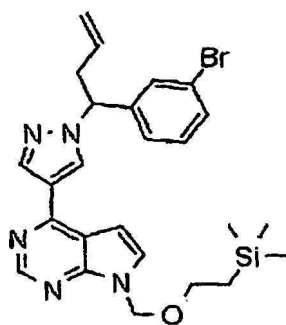


Se añadió hidruro de diisobutilaluminio en hexano (1 M, 4 ml) a una solución a -78 °C de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (600 mg, 0,001 mol) en DCM (6 ml, 0,09 mol). Después de agitar durante 4 h, la reacción se interrumpió con metanol frío (300 μl), después se añadió cloruro de amonio saturado (500 μl) y la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano: EtOAc, (de 2:1 a 1:2), dando 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (400 mg, 70%) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,9 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7, (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 1,0 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). $m/z = 526, 528$ (M+1).

Etapa 2: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5

10



15

20

Se añadió terc-butoxido potásico en THF (1 M, 200 μ l) a una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (80 mg, 0,0002 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota el 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (90 mg, 0,0002 mol) en THF (2 ml, 0,02 mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano, (1:1), dando 4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (35 mg, 40%) en forma de un aceite. m/z = 524, 526 (M+1).

Etapa 3: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina

25

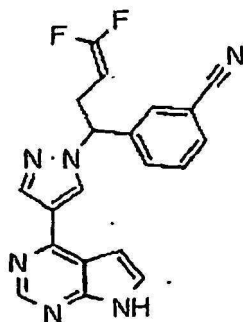
30

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 712, Etapa 4, pero usando 4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina se preparó el compuesto del título (10 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco amorfo, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H). m/z = 394, 396 (M+1).

Ejemplo 717: 3-(4,4-Difluoro)-1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-ilbenzocnitrilo

35

40



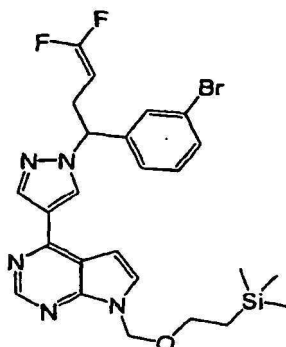
45

Etapa 1: 4-{1-[1-(3-Bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina

50

55

60



65

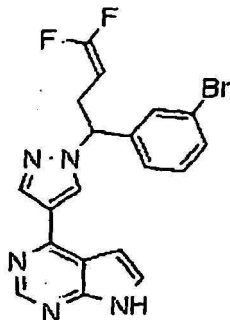
A una solución de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (0,05 g, 0,00009 mol) en *N,N*-dimetilacetamida (2 ml, 0,02 mol) se le añadieron trifenilfosfina (0,1 g, 0,0006 mol), dibromodifluorometano (50 μ l, 0,0006 mol) y cinc 0,76 M en THF (0,7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl

saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando un aceite. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano (1:2), dando 4-{1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 40%) en forma de un aceite transparente. $m/z = 560, 562 (M+1)$.

5

Etapa 2: 4-1-[1-(3-Bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina

10



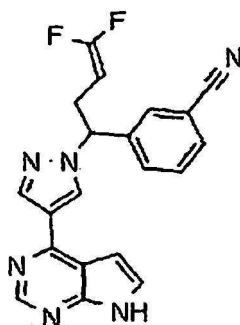
15

Usando un procedimiento análogo al Ejemplo 712, Etapa 4, pero usando 4-{1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, se preparó el compuesto 4-1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 99%) en forma de un aceite. $m/z = 430, 432 (M+1)$.

25

Etapa 3: 3-4,4-Difluoro- 1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il-benzonitrilo

30



35

Una mezcla de 4-1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0,00007 mol) en DMF (2 ml, 0,02 mol) y cianuro de cinc (80 mg, 0,0007 mol) se desgasificó con nitrógeno. Después, la mezcla se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,00004 mol), se desgasificó con nitrógeno y después se calentó en un microondas a 170 °C durante 15 min. Después, la reacción se dejó enfriar, se filtró y se purificó por HPLC en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de ACN/agua/TFA, dando el compuesto del título (10 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H). $m/z = 377 (M+1)$.

45

Los siguientes compuestos en la Tabla 14 se prepararon como se indica en la columna titulada "Ej. Prep. N°" y se proporcionan los detalles de ciertos procedimientos sintéticos ejemplares después de la Tabla 14.

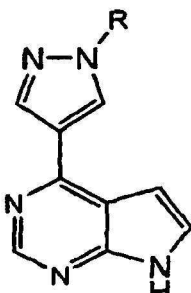
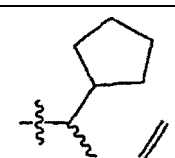

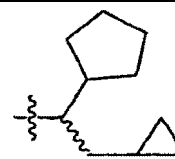
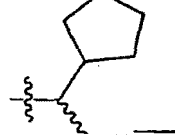

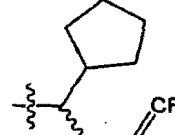
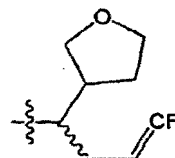


50

55

60

65

Tabla 14

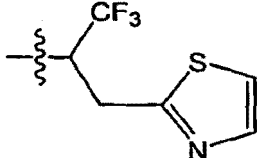
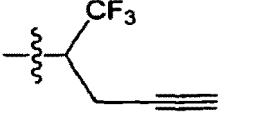
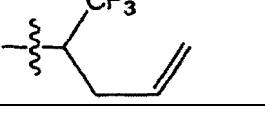
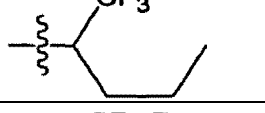
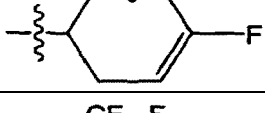
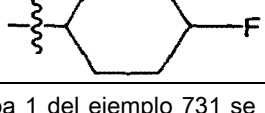
Ej. N°	Estructura de R	EM (M+H)	Nombre	Ej. Prep. N°
5				
15				
20		308	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727
25		254	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-metilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727
30		452	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletíl)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727
35		306	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727
40		310	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	729
45		344	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727
50		346	sal trifluoroacetato de 4-1-[4,4-difluoro-1-(tetrahidro-furan-3-il)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727 Etapa 3 y 4, después 731, etapa 1*
55		254	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-metilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidina	727 Etapa 3 y 4, después 731
60		316	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopropil-4,4-difluoro-but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727 Etapa 3 y 4, después 731

(continuación)

Ej. N°	Estructura de R	EM (M+H)	Nombre	Ej. Prep. N°
5 10		346	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluoro-butil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	731
15		321	sal trifluoroacetato de 3-(1-metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	737
20		295	sal trifluoroacetato de (3R)- y (3S)-4,4-dimetil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	737
25		304	sal trifluoroacetato de 1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo	739
30 35		440	N-[(1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)metil]benzamida	740
40		427	sal trifluoroacetato de 3-1-[(Benciloxi)metil]ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	741
45 50		386	sal trifluoroacetato de 3-[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	742
55		375	N'-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida	743
60		348	4-1-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	744

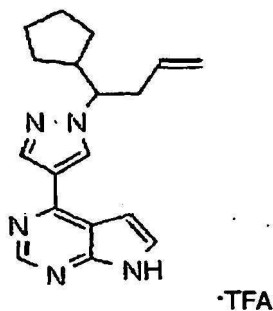
65

(continuación)

Ej. N°	Estructura de R	EM (M+H)	Nombre	Ej. Prep. N°
745		379	4-(1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-metil]etil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	745
746		306	4-1-[1-(trifluorometil)but-3-in-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	730
747		308	4-1-[1-(trifluorometil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	727
748		310	4-1-[1-(trifluorometil)butil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	731
749		344	4-1-[4,4-difluoro-1-(trifluoro-metil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	732
750		346	4-1-[4,4-difluoro-1-(trifluoro-metil)butil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	731

* La Etapa 1 del ejemplo 731 se modificó como se indica a continuación: El Ph₃P y el CF₂Br₂ se combinaron en DMAC a 0 °C y después se dejaron calentar a temperatura ambiente hasta que se completó la formación iluro como se determinó por CLEM. Después, la solución del iluro se enfrió de nuevo a 0 °C y el aldehído y el cinc se

Ejemplo 727: Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



Etapa 1: Ácido (2E)-3-ciclopentilacrílico

A una solución de ácido malónico (1,06 g, 10,2 mol) en piridina (1,25 ml) se le añadieron piperidina (0,15 ml) y ciclopentanocarbaldehído (1,00 g, 10,2 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 2 N para acidificar. El producto se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con HCl ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (1,30 g, 77%), que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 1,93-1,32 (m, 8H); EM (EN): 141(M+H).

Etapa 2. (2E)-3-Ciclopentilacrilato de metilo

5 A una solución de ácido (2E)-3-ciclopentilacrílico (1,3 g, 9,3 mmol) en DCM (65 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,1 ml, 37 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron, proporcionando cloruro de (2E)-3-ciclopentilacrilato en forma de un líquido incoloro. Una porción de este cloruro de (2E)-3-ciclopentilacrilato (0,75 g, 4,7 mol) se disolvió en metanol (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó, proporcionando el producto (700 mg, 96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,50 (m, 1H), 1,92-1,27 (m, 8H).

Etapa 3. 3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo

15 A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (2,9 g, 9,2 mmol) y (2E)-3-ciclopentilacrilato de metilo (1,70 g, 11,0 mmol) en ACN (100 ml) se le añadió DBU (2,7 ml, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 96 horas. El ACN se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con HCl 1,0 N seguido de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-70% en hexanos) proporcionó el producto (2,73 g, 63%).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,46 (dt, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,59-2,42 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 470 (M+H).

25 Etapa 4. 3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal

A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (0,501 g, 1,07 mmol) en THF (5,0 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,00 M en DCM (2,35 ml). La reacción se agitó con calentamiento gradual a -10 °C durante el transcurso de 2 horas. A esta temperatura, se añadió una porción más de hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en DCM (1,50 ml). Cuando se determinó que la reacción se había completado por CLEM, se añadió una solución saturada de tartrato de K/Na seguido de éter. La mezcla resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, dando un aceite viscoso, que se usó sin purificación adicional. EM (EN): 442 (M+H).
 30 A una solución de cloruro de oxalilo (0,108 ml, 1,28 mmol) en DCM (10,0 ml) a -78 °C se le añadió DMSO (151 µl, 2,13 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (471 mg, 1,07 mmol) en DCM (3,00 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después, se añadió TEA (594 µl, 4,26 mmol). Después, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 30 minutos. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 0,1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-60% en hexanos) proporcionó el producto (384 mg, 82%).
 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,73 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47 (s a, 1H), 6,88 (s a, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,66-4,49 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (ddd, 1H), 2,95 (ddd, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,01-1,21 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); EM (EN): 440 (M+H).

Etapa 5. 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

50 A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,207 ml) en THF (2,0 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de trifenilfosfonio (77,8 mg, 0,218 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (0,100 g, 0,228 mmol) en THF (2,0 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y después el producto se extrajo con éter. El extracto de éter se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-40% en hexanos) proporcionó el producto (40 mg, 44%).
 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60 (ddt, 1H), 5,01 (dc, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 5H), 1,37-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 438 (M+H).

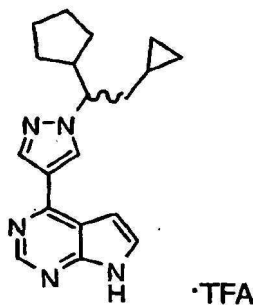
60 Etapa 6. Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

65 Se disolvió 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (13 mg, 0,030 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se

añadió NaOH 6 N (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPCL prep./EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto (10 mg, 80%).

5 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,60 (ddt, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,23 (dt, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 1H); EM (EN): 308 (M+H).

10 **Ejemplo 729: Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina**



25 Etapa 1. Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

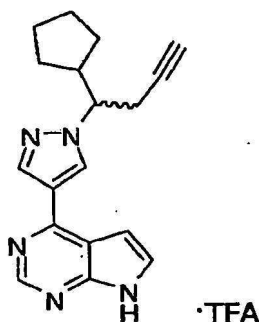
Se añadió una solución de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (preparada en el Ejemplo 727, Etapa 5) (54,0 mg, 0,123 mmol) en DCM (1 ml) a una solución etérea recién preparada de exceso de CH₂N₂ mantenido a 0 °C. Se añadió acetato de paladio (10,0 mg, 0,044 mol). Después de mantener en reposo durante 2 horas, el exceso de CH₂N₂ se inactivó mediante la adición de ácido acético. La solución después se diluyó con más cantidad de DCM, se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPCL prep./EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto (13 mg, 18%).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,59 (t, 2H), 2,57-2,36 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,79-1,40 (m, 6H), 1,37-1,09 (m, 2H), 0,97 (t, 2H), 0,55-0,26 (m, 3H), 0,07- -0,15 (m, 11H); EM (EN): 452 (M+H).

40 Etapa 2. Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se agitó sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (13 mg, 0,023 mol) a temperatura ambiente en una solución de DCM (2 ml) que contenía TFA (1,5 ml) durante dos horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en THF (3 ml) y se añadió NaOH 6 N (2 ml). Después de agitar durante una hora, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPCL prep./EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto (9 mg, 90%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (dt, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 5H), 1,35-1,08 (m, 3H), 0,43-0,26 (m, 2H), 0,24-0,13 (m, 1H), 0,07-0,03 (m, 1H), 0,14- 0,24 (m, 1H); EM (EN): 322 (M+H).

50 **Ejemplo 730: Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**



65 Etapa 1. 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 A una mezcla de carbonato potásico (38,4 mg, 0,278 mmol) en metanol (2,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (preparada como en el Ejemplo 727, etapa 4) (61,0 mg, 0,139 mmol) en metanol (1,0 ml) seguido de una solución de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (40,0 mg, 0,208 mmol) en metanol (1,0 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, cloruro de amonio saturado, después se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto, que se usó sin purificación adicional (52 mg, 86%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,14 (ddd, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 2,79 (ddd, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,98 (t, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 5H), 1,39-1,11 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 436 (M+H).

Etapa 2. Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Una solución de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (52 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (3 ml) y se añadió NaOH 6 N (2 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto (30 mg, 60%).
 20 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,34 (dt, 1H), 2,97-2,69 (m, 3H), 2,50-2,32 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,70-1,09 (m, 7H); EM (EN): 306 (M+H).

Ejemplo 731: Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Se disolvió sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada en el Ejemplo 729) (20 mg, 0,048 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 5%-C. La mezcla se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno a través de un globo pegado. Después de 2 horas, la mezcla se filtró y se purificó a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%), proporcionando el producto (14 mg, 69%).

40 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,11 (dt, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,02-1,70 (m, 3H), 1,68-1,35 (m, 4H), 1,33-0,89 (m, 5H), 0,83 (t, 3H); EM (EN): 310 (M+H).

45 **Ejemplo 732:** Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Etapa 1. 4-[1-(1-Ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina

65 A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (preparada como en el Ejemplo 727, Etapa 4) (181 mg, 0,41 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3,6 ml) se le añadió trifetilfosfina (294 mg, 1,12 mmol) seguido de dibromodifluorometano (235 mg, 1,12 mmol). Después, se añadió en una porción cinc Rieke® (1,8 ml de una suspensión de 2,5 g en 50 ml de THF). La mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se repartió entre éter y agua. La capa de éter se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos) proporcionó el producto (104 mg, 53%).

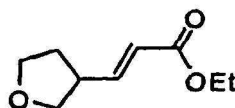
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,05 (ddd, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,07-0,87 (m, 10H), 0,00 (s, 9H); EM (ES): 474 (M+H).

10 Etapa 2. Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Una solución de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (41 mg, 0,086 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (1,5 ml) se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en THF (3 ml) y se añadió NaOH 6 N (2 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto deseado (39 mg, 98%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,32 (ddt 1H), 4,20 (dt, 1H), 2,72-2,37 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,69-1,06 (m, 7H); EM (EN): 344 (M+H).

20 Cuando los aceptores de conjugados, tales como lo que se usaron en el Ejemplo 737, Etapa 3 no estaban disponibles en el mercado, dichos compuestos se generaron de acuerdo con el procedimiento proporcionado a continuación para (2E)-3-(tetrahidrofurano-3-il)acrilato de etilo (dirigido a la preparación del Ejemplo 733).

25 Preparación de (2E)-3-(tetrahidrofurano-3-il)acrilato de etilo:



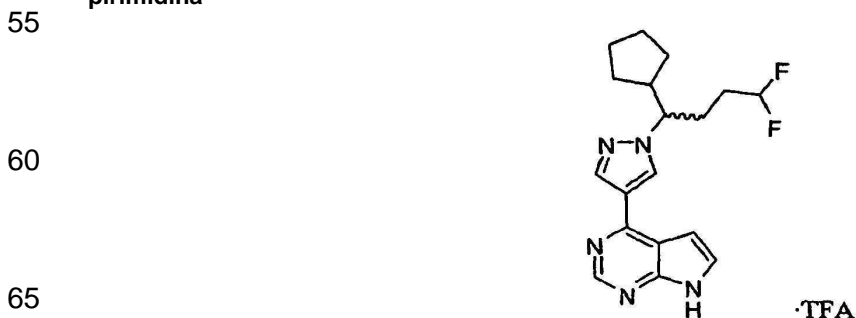
30 Etapa A: Tetrahidrofuran-3-carbaldehído

35 A una solución de peryodinano de Dess-Martin (3,37 g, 7,95 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió tetrahidrofurano-3-ilmetanol (0,701 ml, 7,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (usando DCM como eluyente) proporcionó el producto en forma de un aceite transparente, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,65 (d, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H).

40 Etapa B: (2E)-3-(tetrahidrofurano-3-il)acrilato de etilo

45 A una mezcla a 0 °C de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (382 mg, 9,40 mmol) en DMF (15,0 ml) (también puede usarse THF) se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (1,72 ml, 8,68 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se enfrió de nuevo a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano-3-carbaldehído (724 mg, 7,23 mmol) en DMF (4,0 ml). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas, momento en el que la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-40% en hexanos) proporcionó el producto (640 mg, 52%).
50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,87 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (dc, 1H).

55 **Ejemplo 736: Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

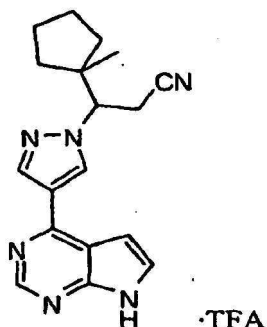


65

Se disolvió sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada como en el Ejemplo 731) (20,0 mg, 0,041 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 5% sobre C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en una atmósfera de hidrógeno provista de un globo fijado. La mezcla se filtró y se purificó a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%), proporcionando el producto (4 mg, 21%).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,74 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,05 (tt, 1H), 4,17 (dt, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,14-1,08 (m, 12H); EM (EN): 346 (M+H).

Ejemplo 737: Sal trifluoroacetato de 3-(1-metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapas 1. 1-Metilciclopentanocarbaldehído

A una solución de ciclopentanocarbaldehído (1,00 ml, 9,36 mmol) en DCM (47 ml) a 0 °C se le añadió en una porción terc-butóxido potásico sólido (1,44 g, 12,2 mmol) seguido de yoduro de metilo (1,7 ml, 28 mmol) en una porción. Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla se vertió en salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se decantó, se concentró y se usó sin purificación adicional en la Etapa 2.

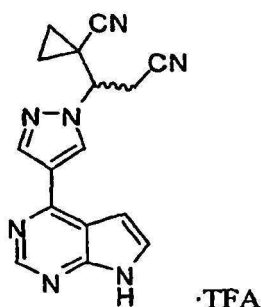
Etapas 2: (2Z)- y (2E)-3-(1-Metilciclopentil)acilonitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (9,36 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,59 ml, 9,81 mmol) en THF (10 ml). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente seguido de enfriamiento de nuevo a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota una solución de 1-metilciclopentanocarbaldehído (1,0 g, generado en la Etapa 1) en THF (2 ml). El baño se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se le añadió agua y éter etílico. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter etílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se adsorbieron sobre gel de sílice al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-10% en hexanos) proporcionó el producto en forma de una mezcla con hexanos, cuyo producto se usó sin purificación adicional en la Etapa 3.

Etapas 3: Sal trifluoroacetato de 3-(1-metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,134 g, 0,426 mmol) en ACN (3 ml) se le añadió una mezcla de (2Z)- y (2E)-3-(1-metilciclopentil)acilonitrilo (0,12 g, 0,9 mmol) seguido de DBU (0,13 ml, 0,90 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. El ACN se retiró al vacío. Se añadió acetato de etilo se añadió seguido de HCl 0,1 N. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó. El material en bruto se desprotegió mediante agitación con TFA (2 ml) en DCM (8 ml) durante 2 horas. El disolvente y TFA se retiraron al vacío. Se usó THF (8 ml) para disolver el residuo y se añadió hidróxido sódico 6,0 M en agua (8 ml). La reacción se agitó en esta mezcla básica durante 2 horas. Se usó acetato de etilo para extraer el producto. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%) proporcionó el producto (44 mg, 24%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,71 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,72 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,97 (s, 3H); EM (EN): 321 (M+H).

Ejemplo 739: Sal trifluoroacetato de 1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo



Etapa 1: 1-(Hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo

Se trató 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo (801 mg, 5,76 mmol) en THF (12,0 ml) con tetrahidroborato de litio (251 mg, 11,5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron y se concentraron, proporcionando un aceite transparente, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (482 mg, 86%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,61 (s, 2H), 1,27 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H).

Etapa 2: 1-Formilciclopropanocarbonitrilo

Se disolvió peryodinato de Dess-Martin (1,11 g, 2,62 mmol) en DCM (12 ml) y se añadió 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (231 mg, 2,38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-80% en hexanos), proporcionando el producto (106 mg, 46%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,35 (s, 1H), 1,79-1,74 (m, 4H).

Etapa 3: 1-[(E)-2-Cianovinil]ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (1,12 ml) a 0 °C se le añadió lentamente gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (210 mg, 1,2 mmol) en THF (2 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después, la solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-formilciclopropano-carbonitrilo (101 mg, 1,06 mmol) en THF (1,0 ml). El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con éter y agua, la solución de éter se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de éter etílico al 0-60% en hexanos) proporcionó el producto (24 mg, 19%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,94 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 1,80 (dd, 2H), 1,39 (dd, 2H).

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

A una solución de 4-1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (61,4 mg, 0,195 mmol) y 1-[(E)-2-cianovinil]ciclopropanocarbonitrilo (23 mg, 0,19 mmol) en ACN (2 ml) se le añadió DBU (58 μ l, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El ACN se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con HCl 1,0 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-80% en hexanos) proporcionó el producto (49 mg, 58%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 1,62 (ddd, 1H), 1,45 (ddd, 1H), 1,34 (ddd, 1H), 1,25 (ddd, 1H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 434 (M+H).

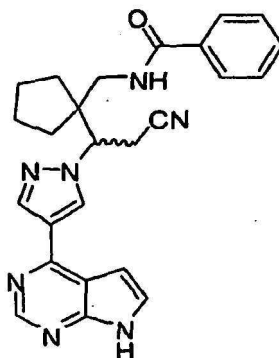
Etapa 5: Sal trifluoroacetato de 1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo

Se agitó 1-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo (48 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (2 ml) durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en THF (3 ml). Se añadió NaOH 6 N (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción bruta se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H_2O y ACN que contenía TFA

al 0,1%) proporcionó el producto (20 mg, 43%).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 1,55-1,30 (m, 4H); EM (EN): 304 (M+H).

5 Ejemplo 740: N-[(1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil-ciclopentil)metil]benzamida



Etapa 1: 1-Cianociclopentanocarboxilato de metilo

A una solución de ácido acético, ciano, éster metílico (2,66 ml, 30,3 mmol) y 1,4-dibromobutano (3,62 ml, 30,3 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió carbonato potásico (8,37 g, 60,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo resultante se repartió entre éter y una solución saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo con dos porciones más de éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, después se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos) proporcionó el producto (2,92 g, 63%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 4H).

Etapa 2: 1-[(Terc-butoxicarbonil)amino]metilciclopentanocarboxilato de metilo

A una solución de 1-cianociclopentanocarboxilato de metilo (1,26 g, 8,22 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió dicloruro de cobalto (2,1 g, 16,0 mmol). La mezcla de color púrpura se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió en porciones tetrahidrobórato sódico (3,11 g, 82,2 mmol) con precaución (exotermia), proporcionando una mezcla de color negro. Tras la adición completa, la refrigeración se interrumpió y la reacción se agitó durante 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N (700 ml). El metanol se retiró al vacío y después la solución se hizo alcalina (pH ~9) mediante la adición de NH₄OH (ac.) concentrado. La mezcla se extrajo con DCM (6 veces), los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro. A esta amina en bruto en DCM (50 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,31 g, 6,01 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo el producto deseado (1,5 g, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,03 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (d, 2H), 2,02-1,33 (m, 17H).

Etapa 3: [1-(hidroximetil)ciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]metilciclopentanocarboxilato de metilo (1,50 g, 5,83 mmol) en THF (25,0 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en DCM (17,5 ml). La reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento lento a -10 °C. Se añadió una solución saturada de tartrato de K/Na seguido de éter. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (1,03 g, 77%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,90 (s a, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 1,5-1,17 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 4: [(1-formilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo

A una solución de cloruro de oxalilo (456 μl, 5,38 mmol) en DCM (30,0 ml) a -78 °C se le añadió DMSO (637 μl, 8,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió [1-(hidroximetil)ciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo (1,03 g, 4,48 mmol) en DCM (10,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió TEA (2,50 ml, 17,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y el

disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (957 mg, 94%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,39 (s, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,25 (d, 2H), 1,89-1,46 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

5 Etapa 5: (1-[(E)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de de terc-butilo y (1-[(Z)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo

10 A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (4,4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 4,6 mmol) en THF (6,0 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de [(1-formilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo (952 mg, 4,19 mmol) en THF (4,0 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla calentada se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (1,05 g, 99%) en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (d, 1H, E), 6,46 (d, 1H, Z), 5,36 (d, 1H, Z), 5,36 (d, 1H, E), 4,70 (s a, 1H, Z), 4,51 (s a, 1H, E), 3,25 (d, 2H, Z), 3,18 (d, 2H, E), 1,88-1,48 (m, 8H (E) y 8H (Z)), 1,43 (s, 9H (E) y 9H (Z)); EM (EN): 151 (M+H-Boc).

20 Etapa 6: [(1-2-ciano-1-[4-(7-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo

25 A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (355 mg, 1,12 mmol) y (1-[(E)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de *terc*-butilo y (1-[(Z)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de isómeros (329 mg, 1,31 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió DBU (0,168 ml, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas seguido de calentamiento a 60 °C durante 2,5 horas. El ACN se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-55% en hexanos), proporcionando el producto (350 mg, 55%).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,52 (dd, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,84-1,47 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 566 (M+H).

Etapa 7: N-[(1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)-metil]benzamida

35 Una solución de [(1-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)metil]carbamato de *terc*-butilo (175 mg, 0,309 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas y después los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se agitó en una mezcla de THF (3 ml) y NaOH 6 N (3 ml) durante 3 horas. El THF se retiró al vacío y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con varias porciones de DCM que contenían isopropanol al 15%. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando el producto, que se usó sin purificación adicional. EM (EN): 336 (M+H).

45 A una solución de 3-[1-(aminometil)ciclopentil]-3-[4-(7H-p)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (31 mg, 0,060 mmol) y cloruro de benzoilo (7,0 μl, 0,060 mol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TEA (17 μl, 0,12 mmol). Después de 15 minutos, el disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo en primer lugar con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%, seguido de purificación cromatográfica, eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto (7 mg, 27%).

50 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,68-1,12 (m, 7H); EM (EN): 440 (M+H).

Ejemplo 741: Sal trifluoroacetato de 3-1-[(benciloxi)metil]ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapa 1: 1-(Hidroximetil)ciclopentanocarbonitrilo

Una mezcla de 1-cianociclopentanocarboxilato de metilo (preparada en el Ejemplo 740, Etapa 1) (500 mg, 3,0 mmol) en THF (7 ml) se trató con tetrahidrobórato de litio (100 mg, 6,0 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , después se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (387 mg, 95%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,62 (s, 2H), 2,39-1,60 (m, 8H).

Etapa 2: 1-[(Benciloxi)metil]ciclopentanocarbonitrilo

A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopentanocarbonitrilo (0,30 g, 2,0 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,101 g, 2,52 mol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos seguido de la adición de bromuro de bencilo (0,28 ml, 2,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió más cantidad de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,060 g, 1,5 mmol) y bromuro de bencilo (0,18 ml, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos más. Después, a la mezcla se le añadió agua seguido de salmuera, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y después el disolvente se eliminó al vacío. Al residuo resultante se le añadió agua. El producto se aisló por extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos) proporcionó el producto (330 mg, 64%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,27 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,90-1,62 (m, 6H).

Etapa 3: 1-[(Benciloxi)metil]ciclopentanocarbaldehído

A una mezcla que contenía 1-[(benciloxi)metil]ciclopentanocarbonitrilo (0,16 g, 0,75 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexanos (0,8 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, tiempo durante el cual el nitrilo de partida se consumió. La reacción se enfrió a -78 °C y se interrumpió mediante la adición de metanol. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió HCl 3 N. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió NaCl sólido y la mezcla se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna del residuo resultante (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos) proporcionó el producto (20 mg, 12%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H).

Etapa 4: (2E)- y (2Z)-3-1-[(Benciloxi)metil]ciclopentilacrilonitrilo

A una solución agitada de cianometilfosfonato de dietilo (18 μl , 0,11 mmol) en THF (1 ml) se le añadió terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (0,10 ml). La mezcla resultante se agitó 30 minutos, después de lo cual se añadió una solución de 1-[(benciloxi)metil]ciclopentanocarbaldehído (0,020 g, 0,092 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después, a la reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con tres porciones de éter etílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron en el sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto, que se usó sin purificación adicional en la etapa de adición de conjugado posterior.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,80 (d, 1H (E)), 6,59 (d, 1H (Z)), 5,34 (d, 1H (E)), 5,33 (d, 1H (Z)), 4,53 (s, 2H (Z)), 4,50 (s, 2H (E)), 3,45 (s, 2H (Z)), 3,31 (s, 2H (E)), 1,80-1,55 (m, 8H); EM (EN) = 242(M+H).

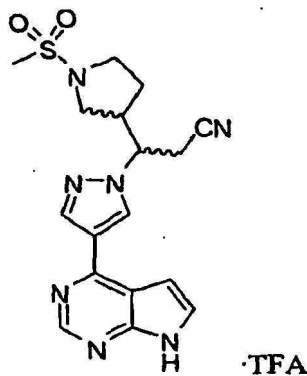
Etapa 5: Sal trifluoroacetato de 3-1-[(benciloxi)metil]ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo(2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]propanonitrilo

A una mezcla de (2E)- y (2Z)-3-1-[(benciloxi)metil]ciclopentilacrilonitrilo (generada en la Etapa 4) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,037 g, 0,12 mmol) en ACN (1,5 ml) se le añadió DBU (18 μl , 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se calentó a 60 °C durante 28 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 0,1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se decantó y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (0,75 ml), y esta solución se agitó durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió en THF (5 ml) e hidróxido sódico 6,0 M en agua (3 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por HPCL preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H_2O y ACN que contenía TFA al 0,1%) y se liofilizó, proporcionando el producto deseado (10 mg, al 20% en las dos etapas).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,71 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,05 (d,

1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 7H); EM (EN): 427 (M+H).

Ejemplo 742: Sal trifluoroacetato de 3-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Etapas 1: 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]pirrolidina-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) en THF (37 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de borano 1,0 M en THF (16,4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HCl al 10% (50 ml). Después de la adición, la mezcla se extrajo con DCM, el extracto se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto se usó sin purificación adicional en la etapa de oxidación posterior.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,61-3,31 (m, 5H), 3,18 (dt, 1H), 2,75 (s a, 0,45H), 2,59 (s a, 0,45H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,19 (s a, 0,1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 1H); EM (EN): 236 (M+H).

Etapas 2: 3-Formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Se añadió DMSO (597 µl, 8,42 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (427 µl, 5,05 mmol) en DCM (25 ml) a -78 °C. Después de 5 minutos, se añadió 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (generado en la Etapa 1). La reacción se continuó durante 30 minutos a -78 °C. Después, se añadió TEA (2,3 ml, 17 mmol). Después, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 30 minutos. Después, se añadió agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto (0,82 g, al 88% en dos etapas).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,32-2,04 (m, 2H).

Etapas 3: 3-[(E)-2-Cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y 3-[(Z)-2-cianovinil]-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (4,40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 4,6 mmol) en THF (6,0 ml). El baño frío se retiró, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 3-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (0,82 g, 2,3 mmol) en THF (4,00 ml). La refrigeración se interrumpió y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter y agua, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-35% en hexanos), proporcionando el producto en forma de una mezcla de isómeros E y Z (246 mg, 42%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,27 (m, 5H), 6,70-6,58 (m, 0,3H (E)), 6,38 (dt, 0,7H (Z)), 5,50-5,30 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,79-3,11 (m, 5H), 2,27-2,06 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H); EM (EN): 279 (M+Na).

Etapas 4: 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una mezcla de 3-[(E)-2-cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y 3-[(Z)-2-cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (241 mg, 0,940 mmol) y DBU (234 µl, 1,57 mmol) en ACN (13 ml) se le añadió 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (250 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y la

capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 N, agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La solución lavada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de [MeOH al 5%/DCM] al 0-100% en hexanos) proporcionó el producto en forma de una mezcla de diastereómeros (400 mg, 89%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ una mezcla de diastereómeros): δ 8,85 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,84-3,84 (m, 6H), 3,54 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 572 (M+H).

10 Etapa 5. 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

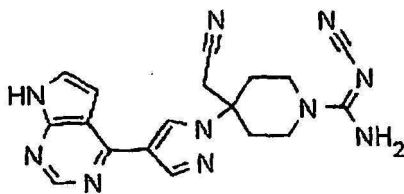
Se disolvió 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (161 mg, 0,282 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 5%-C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno provista de un globo. Después, se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%-C y la reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno provista de un globo. Después, la mezcla se filtró y se purificó a través de HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía NH₄OH al 0,15%), proporcionando el producto en forma de una mezcla de diastereómeros (57 mg, 46%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, una mezcla de diastereómeros): δ 8,84 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,38 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,30-1,38 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); EM (EN): 438 (M+H).

20 Etapa 6: Sal trifluoroacetato de 3-[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

25 A una solución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinil)1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (25 mg, 0,057 mmol) y TEA (10 μl, 0,074 mmol) en DCM (1,0 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (6 μl, 0,074 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mitad del disolvente se retiró al vacío y al vial se le añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo resultante se reconstituyó en THF (0,5 ml). A éste se le añadió NaOH 6 N (1 ml) y esta solución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cinco porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. Se usó HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de H₂O y ACN que contenía TFA al 0,1%), proporcionando el producto (16 mg, 57%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, una mezcla de diastereómeros): δ 12,69 (s, 1H), 8,98 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,42-3,08 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1:82-1,70 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H); EM (EN): 386 (M+H).

35 **Ejemplo 743: N'-Ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida**



50 Etapa 1: 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

55 A una solución de terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (10,1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,66 ml, 0,0102 mol) en THF (20 ml). La reacción se mantuvo durante 10 min y después se añadió a una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (2,00 g, 0,0100 mol) en THF (30 ml) con agitación a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó en agitación 1,0 h a 20 °C. El análisis por CLEM mostró el producto deseado y que no quedaba material de partida. El análisis por HPLC mostró el producto UV_{máx.} a 200 y 230 nm. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con NaCl saturado, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad, proporcionando 2,5 g del producto en forma de un aceite de color amarillo. TLC (EtOAc al 25%/hexano) R_f 0,22. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice. Se usó una columna de 40 g; flujo 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]. A, 4 min; Gradiente al 20% de B en 30 min. Se recogieron fracciones de 44 ml. El producto se eluyó en 21-27 min. Las fracciones se concentraron, produciendo 0,67 g de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,19 (s, 1H); 3,51 (m, 4H); 2,56 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 1,50 (s, 9H). EM (EN) 245 (M+Na, débil; base débil M+H-56 = 167).

65

Etapa 2: 4-(cianometil)-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se suspendió 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,840 g, 2,66 mmol) en una mezcla de ACN (20 ml) y DBU (398 μ l, 2,66 mmol) y se añadió 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,651 g, 2,93 mmol). El pirazol no se disolvió a 20 °C, pero se formó una solución cuando la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. Los análisis por CLEM y HPLC mostraron aproximadamente una conversión del 20% del producto. La mezcla se agitó a 40-45 °C durante una noche. El análisis por HPLC mostró un producto del 60% de área. El ACN se retiró por evaporación rotatoria a 20 °C. Al residuo resultante se le añadieron NaHCO₃ saturado y EtOAc. La capa orgánica se agitó con más NaHCO₃ acuoso saturado, después se secó (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación rotatoria, dando 1,6 g de un residuo oleoso de color pardo. TLC (EtOAc al 60%/hexano): producto F_r = 0,25. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice, usando una columna de 40 g, a un flujo de 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]. A, 3 min; Gradiente con respecto a B al 100% en 50 min. Se recogieron fracciones de 44 ml. El producto se eluyó en 24-29 min; el pirazol en 39-46 min; y la olefina en 13-15 min. El disolvente se retiró al vacío para las fracciones apropiadas, dando 0,27 g de olefina; 0,30 g de pirazol; y un rendimiento de 0,67 g del producto, todos se aislaron en forma de sólidos de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 5,67 (s, 2H); 3,94 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,90 (s, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 0,91 (m, 2H); -0,06 (s, 9H). EM (EN) 538 (M+H).

20 Etapa 3: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-4-ilacetónitrilo

25 Se disolvió 4-(cianometil)-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,670 g, 1,24 mmol) en TFA (5,0 ml, 65 mmol) y se agitó durante 1,3 h. El análisis por CLEM mostró una conversión en el intermedio de hidroximetilo, M+H 338. La solución se concentró para retirar el TFA. Al residuo resultante se le añadió metanol y la mezcla resultante se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió hidróxido de amonio 15,0 M en agua (1,66 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h. Los análisis por CLEM y HPLC mostraron la desprotección completa. La mezcla se concentró. Al residuo resultante se le añadió tolueno y la mezcla resultante se concentró, proporcionando un semisólido de color blanco. La mayor parte de este producto intermedio se usó en la siguiente etapa. El resto se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; ACN al 8%-H₂O (NH₄OH al 0,1%), 1,0 min, al 27% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a *m/z* 308; tiempo de retención, 5,4 min. Se combinaron tubos que contenían el producto puro y se liofilizaron, dando 13,6 mg del producto. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,07 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 3,16 (s, 2H); 2,87 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 1,94 (m, 2H). EM (EN) 308 (M+H).

35 Etapa 4: N-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piperidina-1-carbimidatoato de metilo

40 Se disolvieron 4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-4-ilacetónitrilo (361 mg, 1,17 mmol) y carbonato de N-ciano-S,S'-dimetilditioimido (344 mg, 2,35 mmol) en alcohol isopropílico (2,5 ml) y DMSO (2,5 ml) a 20 °C. Después de un tiempo de reacción de 16 h, el análisis por CLEM mostró la presencia de algo de producto, M+H 406; del reactivo, M+H 147; y de la piperidina, M+H 308. El análisis por HPLC mostró una reacción aproximadamente al 2%. El procedimiento de HPLC fue: Zorbax SB C18, 5 μ m, 15 cm, 35 °C, flujo 1,2 ml/min, ACN al 5%-H₂O (TFA al 0,05%), 1,5 min, ACN al 100% en 15,0 min; detector ajustado a 324, 225 y 265 nm. El tiempo de retención del material de partida fue 4,9 min (UV) máx. 224, 262, 292 y 325 nm); del producto, 6,5 min (UV máx. 226, 262, 290 y 324 nm); y del reactivo, 7,7 min (UV máx. 265 nm). Al producto se le añadió TEA (327 μ l, 2,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA. Después de agitar durante 3 h, los análisis por HPLC y CLEM mostraron una reacción al 60%. El producto y la piperidina sin reaccionar se aislaron por HPLC prep. usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; ACN al 5%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,0 min, al 35% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a 326 nm. El tiempo de retención para el producto fue de 5,9 min; y para la piperidina de partida fue 3,5-4,3 min. El producto se liofilizó, produciendo 301 mg de una sal TFA sólida de color blanco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,85 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,16 (m, 2H). EM (ES) 406 (M+H).

55 Etapa 5: N'-Ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida

60 Se disolvió N-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piperidina-1-carbimidatoato de metilo (41,3 mg, 0,102 mmol) (53 mg de sal TFA) en amoníaco 2,0 M en alcohol isopropílico (4,00 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. Los análisis por HPLC y CLEM mostraron una reacción al 60%, dando el M+H 375 esperado (50% del área). A esta mezcla se le añadieron 2 ml de NH₃ 7 N/MeOH. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante una hora. Los análisis por HPLC y CLEM mostraron que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El producto se aisló por HPLC prep./EM usando una columna C18 de 30 mm x 100 mm, eluyendo con un gradiente de disolvente; ACN al 10%-H₂O (TFA al 0,1%), 1,5 min, al 30% a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a *m/z* 375; tiempo de retención, 4,7 min. El eluato se liofilizó, produciendo 11,7 mg del producto de sal TFA en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12,69 (s, 1H, NH); 8,92 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,22 (m,

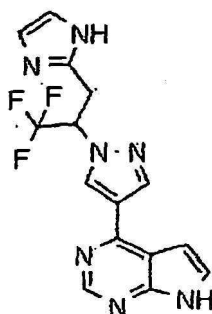
1H); 7,18 (s, 2H, NH₂); 3,84 (m, 2H); 3,23 (s, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H). EM (EN) 375 (M+H).

Ejemplo 744: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5

10

15

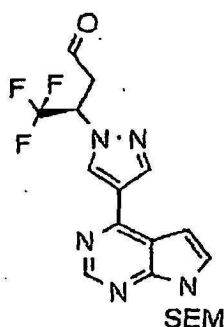


Etapa 1: (3R)-4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanal

20

25

30



A una solución a -70 °C de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (1,06 g, 0,00243 mol) (véase, Ejemplo 93, Etapa 1) en DCM (10 ml, 0,2 mol) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en DCM (4,8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y se dejó calentar durante este intervalo de tiempo de -70 a -25 °C, después de lo cual la reacción se enfrió de nuevo a -70 °C. Se añadió metanol (1,5 ml, 0,037 mol) seguido de HCl 2,0 M en agua (15 ml). Después, se filtró material insoluble de la mezcla de reacción. El filtrado orgánico se lavó secuencialmente con: HCl 2,0 M en agua, agua y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico y se concentró usando un evaporador rotatorio, dando 0,58 g del producto en bruto en forma de una espuma/sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 0-80%/hexanos, dando el producto purificado (0,9 g) en forma de un aceite de color naranja pálido (rendimiento del 47%).

35

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,5 (1H, m); 4,0 (1H, dd); 3,6 (2H, t); 3,3 (1H, dd); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H): 440.

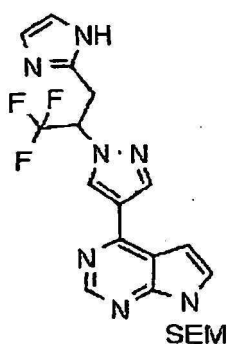
45

Etapa 2: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

50

55

60



Una solución de 4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanal (0,138 g, 0,000314 mol), amoníaco 7,0 M en metanol (1 ml), etanodial (0,5 ml, 0,004 mol) y ácido acético (20 μl, 0,0004 mol) en metanol (2 ml, 0,05 mol) se sometió a microondas a 100 vatios, a 80 °C durante 60 minutos. Después de la reacción por microondas, se añadió acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó y se lavó con

65

NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La capa orgánica lavada se secó y se concentró (evaporador rotatorio), dando 196 mg del producto en bruto en forma de un vidrio de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía con acetato de etilo al 0-100%/hexanos, dando 57 mg del producto purificado en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 38%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,0 (2H, s); 6,83 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,62 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,8 (1H, dd); 3,6 (2H, t); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). EM (M+H): 478.

Etapa 3: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

10 Una solución de 4-1-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,055 g, 0,12 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml, 10 mmol) y TFA (0,5 ml, 6 mmol) se agitó durante una noche. La reacción se concentró, proporcionando un aceite de color naranja. El aceite se agitó en metanol (1 ml, 20 mmol) e hidróxido de amonio 8,0 M en agua (1 ml) durante 4 h. Después, esta mezcla se concentró, proporcionando un producto en bruto en forma de un vidrio/sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (pH 10), dando 28 mg del producto purificado en forma de un vidrio incoloro, que se trituró con 2-metoxi-2-metilpropano (1 ml, 8 mmol), después se filtró y se lavó, proporcionando 15 mg del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 38%) que después se secó a ta-50 °C durante 3 h.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,13 (1H, s); 11,89 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,6 (1H, d); 6,95 (1H, d); 6,92 (1H, d); 5,91 (1H, m); 3,78 (1H, dd); 3,47 (H, dd). EM (M+H): 348.

20 **Ejemplo 745:** 4-(1-(1R)-2,2,2-Trifluoro-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidina



Etapa 1: (3R)-4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butano-tioamida



50 Una suspensión de pentasulfuro de fósforo (0,46 g, 1,0 mmol) en etanol (0,5 ml, 8 mmol) se agitó durante 1 h. Se añadió (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (0,15 g, 0,50 mmol) (véase, Ejemplo 93) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C en un vial cerrado herméticamente durante 0,5 h, reacción durante la cual la mezcla se volvió una solución de color amarillo. La reacción se calentó durante una noche. Después, la reacción se enfrió a ta. A la mezcla se le añadieron agua (1 g, 60 mmol) y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl acuoso saturado. Después, la capa orgánica lavada se secó y se concentró, dando 387 mg de un producto en bruto en forma de un vidrio/aceite de color blanco. El producto en bruto se sometió a cromatografía con MeOH al 0-10%/DCM, NH₄OH al 0-1%, dando 0,13 g del producto purificado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 76%).

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,3 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,0 6,75 (1H, d); 5,82 (1H, m); 3,75 (1H, dd); 3,2 (1H, dd). EM (M+H): 341.

60 Una suspensión de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanotioamida (0,038 g, 0,00011 mol), cloroacetona (15 µl, 0,00019 mol) en etanol (1 ml, 0,02 mol) y 1,2-dicloroetano (1 ml, 0,01 mol) se calentó a reflujo durante una noche. Después de esto, la mezcla de reacción se filtró para retirar el material insoluble. El filtrado se disolvió en MeOH (1 ml) y DMF (1 ml) y se purificó por HPLC prep. a pH 10, proporcionando 6 mg del producto purificado en forma de un vidrio/aceite incoloro, que después se trituró con MTBE/hexanos y se

65

secó a 40 °C durante una noche, dando 5,2 mg del producto purificado en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 13%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,65 (1H, d); 5,41 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,75 (H, dd); 2,18 (3H, s). EM (M+H): 379.

5

Ejemplo A: Ensayo quinasa JAK *in vitro*

Los compuestos del presente documento se ensayaron para determinar la actividad inhibidora de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y col., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Usando baculovirus en células de insecto, se expresaron los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N terminal y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (FHRT). Se midieron los valores CI₅₀ de los compuestos para cada quinasa en las reacciones que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y BSA 0,1 mg/ml (0,01%). La concentración de ATP en las reacciones fue 90 μM para Jak1, 30 μM para Jak2 y 3 μM para Jak3. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente durante 1 hora y después se detuvieron con 20 μl de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con Europio se realizó durante 40 minutos y la señal de FHRT se midió sobre un lector de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Los compuestos que tuvieron un valor CI₅₀ de 10 μM o menor para cualquiera de las dianas JAK anteriormente mencionadas se consideraron activos.

10

15

20

Ejemplo B: Ensayos Celulares

Uno o más compuestos del presente documento se ensayaron para determinar la actividad inhibidora de dianas JAK de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

25

Para el cultivo, líneas celulares de cáncer dependientes de citocinas y por tanto de la transducción de señal JAK/STAT se sembraron en placas a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, FBS al 10%, y 1 nG/ml de citocina apropiada. Los compuestos se añadieron a las células en DMSO/medio (concentración final de DMSO 0,2%) y se incubó durante 72 horas a 37 °C, CO₂ al 0,5%. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se valoró usando el ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). En paralelo, con la misma lectura de ensayo, se midió el potencial de los efectos diana de los compuestos usando una línea celular no dirigida por JAK. Se consideraron activos los compuestos que tuvieron un valor CI₅₀ de 10 μM o menor con selectividad para proliferación conducida por JAK. Todos los experimentos se realizaron por duplicado.

30

35

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las quinasas JAK o posibles sustratos corriente abajo tales como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse después de una privación de citocina durante una noche, seguido de una corta preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citocina de aproximadamente 1 hora o menos. Después las proteínas se extraen de las células y se analizan por técnicas conocidas por los instruidos en la materia, incluyendo transferencia de Western o ensayos ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de supervivencia celular tumoral o sobre mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, con respecto a lo último, pueden usarse citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN para estimular la activación de JAK que da como resultado la fosforilación de la proteína (o proteínas) STAT y posiblemente perfiles transcripcionales (evaluados por tecnología de matriz o PCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocinas puede medirse usando técnicas habituales por los instruidos en la materia.

40

45

50

Los compuestos del presente documento también pueden ensayarse en modelos celulares diseñados para evaluar su fuerza y actividad contra mutantes de JAK, por ejemplo, la mutación JAK2V617F observada en trastornos mieloproliferativos. Estos experimentos a menudo usan células dependientes de citocinas de linaje hematológico (por ejemplo BaF/3) en las que las quinasas JAK de tipo silvestre o mutantes se expresan ectópicamente (James, C., y col. Nature 434: 1144-1148; Staerk, J., y col. JBC 280: 41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia, proliferación celular y proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

55

Algunos compuestos del presente documento se han evaluado o pueden evaluarse para determinar su actividad inhibiendo la proliferación de linfocitos T. Un ensayo de este tipo puede considerar un ensayo de proliferación dirigido por una segunda citocina (*es decir* JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o inhibición de activación inmune. A continuación se destaca en breve como pueden realizarse dichos experimentos. Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (CMSP) a partir de muestras de sangre humana completa usando el procedimiento de separación Ficoll Hypaque y los linfocitos T (fracción 2000) pueden obtenerse a partir de las CMSP mediante lavado. Los linfocitos T humanos recientemente aislados pueden conservarse en medio de

60

65

cultivo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml, estreptomycinina 100 µg/ml) a una densidad de 2×10^6 células/ml a 37 °C durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulado por IL-2, los linfocitos se trataron primero con Fitohemaglutinina (FHA) a una concentración final de 10 µg/ml durante 72 horas. Después de lavar una vez con PBS, 6000 células/pocillo se sembraron en placas de 96 pocillos y se trataron con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de IL-2 humana 100 U/ml (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incubaron a 37 °C durante 72 horas y se evaluó el índice de proliferación usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante (Promega; Madison, WI).

10 **Ejemplo C: Eficacia antitumoral in vivo**

Los compuestos del presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, puede usarse una variante tumorigénica de la línea celular INA-6 de plasmacitoma para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., y col. Hematol J. 2: 42-53, 2001). Después los animales portadores de tumor pueden asignarse al azar en grupos de tratamiento con fármaco o vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos mediante cualquiera de las diversas vías normales incluyendo vía oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se siguió a través del tiempo usando calibradores. Adicionalmente, para evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de JAK y rutas de señalización corriente abajo, se recogieron muestras de tumor en cualquier momento después del inicio del tratamiento para análisis, como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B), Además, la selectividad del compuesto (o compuestos) puede evaluarse usando modelos de xenoinjerto tumorales que dirigen otras quinasas conocidas (*por ejemplo* Bcr-Ab1) tales como el modelo tumoral K562.

25 **Ejemplo D: Ensayo murino de respuesta de hipersensibilidad prolongada por contacto cutáneo**

Los compuestos del presente documento también pueden ensayarse para determinar su eficacia (de inhibir dianas JAK) en el modelo de ensayo murino de hipersensibilidad prolongada dirigida por linfocitos T. Se considera que la respuesta murina de hipersensibilidad de tipo prolongada (HTP) por contacto cutáneo es un modelo válido de dermatitis clínica por contacto y otros trastornos cutáneos inmunitarios mediados por linfocitos T, tales como soriasis (Immunol Today. Enero 1998; 19(1): 37-44). La HTP murina comparte múltiples características con la soriasis, incluyendo el infiltrado inmunitario, el aumento acompañante de citocinas inflamatorias e hiperproliferación de queratinocitos. Adicionalmente, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de soriasis en el entorno clínico también son inhibidores eficaces de la respuesta HTP en ratones (Agents Actions. Enero 1993; 38(1-2): 116-21).

El día 0 y 1, ratones Balb/c se sensibilizaron, con una aplicación tópica en su abdomen rasurado, con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se midió el espesor de las orejas usando un micrómetro de diseño. Esta medición se registró y se usó como una medida basal. Después las dos orejas de los animales se expusieron a una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µl (10 µl en pabellón interno y 10 µl en el pabellón externo) a una concentración del 0,2%. De veinticuatro a sesenta y dos horas después de la exposición, se volvieron a medir las orejas. El tratamiento con los compuestos del ensayo se proporcionó a través de fases de sensibilización y exposición (del día 1 al día 7) o antes de y a través de la fase de exposición (normalmente por la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de ensayo (a concentración diferente) se administró sistémica o tópicamente (administración tópica del tratamiento en las orejas). La eficacia de los compuestos de ensayo se indicaron por una reducción en la hinchazón de la oreja en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que producen una reducción del 20% o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se expusieron pero no se sensibilizaron (control negativo).

El efecto inhibidor (inhibición de la activación de las rutas JAK-STAT) de los compuestos de ensayo pueden confirmarse mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de la ruta (o rutas) JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Adicionalmente, la afluencia de células inmunitarias y la proliferación de queratinocitos aumentada también debería proporcionar cambios únicos del perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Se sometieron cortes de oreja incluidos en parafina y fijados con formalina (recogidos después de la fase exposición en el modelo HTP) a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interaccionaba específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Tecnologías de Señalización Celular). Para establecer comparaciones, en el modelo HTP, las orejas del ratón se trataron con los compuestos de ensayo, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la soriasis) o no se trataron. Los compuestos de ensayo y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cuantitativos como cualitativos y tanto los compuestos de ensayo como la dexametasona pueden reducir la cantidad de células infiltrantes. La administración sistémica y tópica de los compuestos de ensayo puede producir efectos inhibidores, es decir, reducción en la cantidad de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

65 **Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria in vivo**

Los compuestos del presente documento pueden evaluarse o haberse evaluado en modelos roedores o no

roedores diseñados para reproducir una respuesta de inflamación sencilla o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos de artritis en roedores para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados de manera preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, pero sin limitación, artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvante en ratas y artritis inducida por anticuerpos y colágeno. Las enfermedades o tumores que incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo 1, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis también pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos del presente documento. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad investigadora y son habituales para los instruidos en la materia (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J. E. y col, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P. G. and Willoughby, D. A., Humane Press, 2003.).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

5 1. El uso de un compuesto, que es 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]imidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de policitemia vera (PV).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65