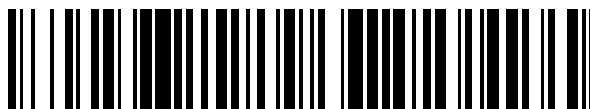


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 655**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01) **A61K 31/541** (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2015 PCT/IB2015/055823**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16024185**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015 E 15766612 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3180344**

54 Título: **Derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles para inhibir la Janus cinasa**

30 Prioridad:

12.08.2014 US 201462036276 P
07.07.2015 US 201562189347 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2020

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

COFFMAN, KAREN J.;
DUERR, JAMES M.;
KAILA, NEELU;
PARIKH, MIHIR D.;
REESE, MATTHEW R.;
SAMAD, TAREK;
SCIABOLA, SIMONE;
TUTTLE, JAMISON B.;
VAZQUEZ, MICHAEL L. y
VERHOEST, PATRICK ROBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 750 655 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina útiles para inhibir la Janus cinasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona compuestos de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina y análogos farmacéuticamente activos. Dichos compuestos son útiles para inhibir la Janus cinasa (JAK). En el presente documento se desvelan composiciones que comprenden tales compuestos, procedimientos para preparar tales compuestos, y procedimientos para tratar y prevenir afecciones mediadas por JAK.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos en las proteínas, clasificadas ampliamente entre las tirosina y las serina/treonina cinasas. Una actividad de cinasa inadecuada, que surja a causa de una mutación, sobreexpresión o regulación inadecuada, disregulación o desregulación, así como de la sobre o subproducción de factores de crecimiento o citocinas, se ha vinculado con muchas enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer. Una actividad de cinasa inadecuada desencadena una diversidad de respuestas biológicas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la apoptosis, la mitogénesis, el control del ciclo celular y la movilidad celular implicada en las enfermedades anteriormente mencionadas y otras relacionadas.

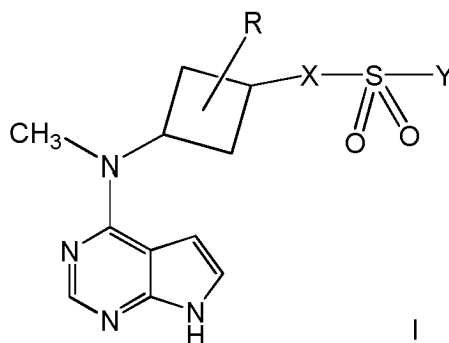
- 20 Por lo tanto, las proteínas cinasas han surgido como una clase importante de enzimas como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteínas tirosina cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) desempeñan un papel crucial en la señalización de las citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka y col. Genome Biology 2004, 5, 253)). Tras unirse a sus receptores, las citocinas activan JAK, que posteriormente fosforilan el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, de manera destacable, miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que en última instancia dan lugar a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan la familia de JAK. Estas citocinas incluyen la familia de IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), familia C gamma (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), familia de IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia monocatenaria (EPO, GH, PRL, TPO), tirosina cinasas receptoras (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteína G (AT1).

- 30 Sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban, de manera eficaz y selectiva, enzimas JAK específicas y, en particular, JAK1, frente a JAK2. JAK1 es un miembro de la familia de proteínas cinasas Janus, que está formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1 se expresa a distintos niveles en todos los tejidos. Muchos receptores de citocinas señalizan a través de pares de JAK cinasas en las siguientes combinaciones: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 o JAK2/JAK2. JAK1 es la cinasa JAK más frecuentemente emparejada en este contexto y es necesaria para la señalización a través de receptores de citocinas y comunes (IL-2Ry), la familia de receptores de IL-6, familias de receptores de Tipo I, II y III y la familia de receptores de IL-10. Los estudios en animales han demostrado que JAK1 es necesaria para el desarrollo, la función y la homeostasia del sistema inmunitario. La modulación de la actividad inmunitaria mediante la inhibición de la actividad de cinasa JAK1 puede resultar útil para el tratamiento de diversos trastornos inmunitarios (Murray, P.J. J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., y col., Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J., y col., Cell, 109, (supl.) S121-S131 (2002)) a la vez que se evita la señalización de eritropoyetina (EPO) y trombopoyetina (TPO) dependiente de JAK2 (Neubauer H., y col., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., y col., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Los compuestos de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina inhibidores de la Janus cinasa se desvelan en el documento WO 99/65908 y en J. Med. Chem. 2010, 53, 8468-8484.

45 COMPUESTOS DESVELADOS

Se desvela un compuesto de fórmula I que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R se selecciona entre hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo y alquilarilo;

X se selecciona entre --NH-- y --CR_aR_b--, en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, heteroarilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, (heteroaril)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, (heterocíclico)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en el que dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_c, o (b) R_a y R_b forman juntos una cadena que comprende --(CR_cR_d)--_n, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, halo, CN, CF₃, hidroxilo, alcoxi, --CONH₂, --NHCO(alquilo C₁-C₆), --CONH(alquilo C₁-C₆), alcocarbonilo C₁-C₆, o SO₂CH₃; Y es -A-R₁, en el que A es un enlace, --NH--, --(CH₂)_k-- o --(CD₂)_k-- y R₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, o --NR_aR_b, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cuatro a once átomos que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)--_n, CN, hidroxilo, CF₃, --OR_e, --CO(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), --CO(cicloalquilo C₃-C₆), --NR_eR_f, una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cuatro a once átomos como se ha definido anteriormente, y --S(O)₂R_e y en el que dicho alquilo, alcoxi, y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, halo, CN, hidroxilo, --OR_e, CONH₂, y SO₂CH₃, en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)--_n, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, heteroarilo, heterocíclico, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, (heteroaril)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, (heterocíclico)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado en el que dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_c;

(b) R_a y R_b forman juntos una cadena que comprende --(CR_cR_d)--_n, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)--_n, arilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, --NHCO(alquilo), --CONH(alquilo), alcocarbonilo, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, o --S(O)₂R_e en el que cualquier resto alquilo, cicloalquilo o alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

(c) R_a y R_b forman juntos una cadena que comprende de cuatro a seis átomos que tiene de uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre en el que cualquier átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)--_n, arilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, --NHCO(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), --CONH(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), alcocarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, o --S(O)₂R_e, en el que cualquiera de dichos restos alquilo, alcoxi, o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y cualquier átomo de nitrógeno, si es químicamente permisible, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)--_n, arilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)arilo, --C(O)alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, --CONH(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), alcocarbonilo C₁-C₆, CONH₂, o --S(O)₂R_e en el que cualquiera de dichos restos alquilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

(d) R_a y R_b forman juntos un anillo de cicloalquilo de 5 a 10 miembros en el que cualquier átomo de dicho

anillo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(cicloalquilo C₃-C₆), alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado-(alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)-, arilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆ lineal o ramificado)heteroarilo, heterocíclico, halo, CN, hidroxilo, CF₃, --NHCO(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), --CONH(alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado), alcoxycarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, o --S(O)₂R_e, en el que cualquiera de dichos restos alquilo, alcoxi o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y CONH₂; y, j es 2, 3, 4 o 5; y, k es 0, 1, 2; 3 o 4.

También se desvelan:

composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I; procedimientos para tratar afecciones o trastornos que incluyen miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, lupus, nefritis, psoriasis, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo de trasplantes, cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda o caquexia, mediante la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; procedimientos para tratar afecciones o trastornos incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, lupus, prurito, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades alérgicas en caballos, incluyendo hipersensibilidad a las picaduras, eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mediante la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I.

Una revisión de la bibliografía química y médica descubre numerosos inhibidores de JAK. Aunque estos compuestos han mostrado actividad en numerosas afecciones inflamatorias, la bibliografía no muestra la misma actividad en enfermedades del sistema nervioso central. Esta falta de actividad está directamente relacionada con la dificultad de hacer que los inhibidores de JAK atraviesen la barrera hematoencefálica. Los compuestos seleccionados de fórmula I atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto pueden usarse en el tratamiento de varias enfermedades y afecciones neurológicas tales como epilepsia, demencia, etc.

La presente invención se entenderá adicionalmente a partir de la siguiente descripción. La presente invención se refiere a una clase de derivados de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-*d*]pirimidina útiles como inhibidores de JAK y en particular de JAK1.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo saturado acíclico de la fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El contenido de átomos de carbono de alquilo y otros restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, es decir, el sufijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive. El término "haloalquilo" se refiere a un resto alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de halógeno (tal como se define posteriormente).

El término "alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C₁-C₆), como se ha definido anteriormente, unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. El término "haloalcoxi" se refiere a un resto alcoxi como se ha descrito en lo inmediatamente anterior, en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de halógeno.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un radical OH. El término "heterocíclico" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir, no aromático) que contiene de cinco a diez átomos en el anillo en el que uno o más, preferentemente, uno, dos o tres átomos en el anillo, son heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto carbono, y que puede estar unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo. De igual manera, cuando se sustituye, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Los ejemplos específicos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranóilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y

diazepinilo.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo, que puede estar unido mediante uno de los átomos de carbono en el anillo. De igual manera, cuando se sustituye, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, toluido, xililo, trimetilfenilo y naftilo. Los ejemplos de sustituyentes arilo incluyen alquilo, hidroxilo, halo, nitrilo, alcoxi, trifluorometilo, carboxamido, SO₂Me, bencilo y bencilo sustituido.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monovalente, aromático, monocíclico o bicíclico de cinco a diez átomos en el anillo, en el que uno o más, preferentemente, uno, dos o tres átomos en el anillo, son heteroátomo(s) seleccionados entre N, O y S, siendo el resto carbono, y que puede estar unido mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia adecuada. De igual manera, cuando se sustituye, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Los ejemplos específicos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico de fórmula C_nH_{2n-1}. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "mamífero" se refiere un ser humano, ganado o animales de compañía.

La expresión "animal de compañía" o "animales de compañía" se refiere a animales mantenidos como mascotas o animales domésticos. Los ejemplos de animales de compañía incluyen perros, gatos y roedores, que incluyen hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y pájaros.

El término "ganado" se refiere a los animales criados en un entorno agrícola para fabricar productos como alimentos o fibra, o para su trabajo. Cierta ganadería es apta para su consumo por mamíferos, por ejemplo seres humanos. Los ejemplos de animales de ganado incluyen vacas, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos, y conejos, así como aves, tales como gallinas, patos y pavos.

El término "tratar" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad y condición del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento pueden incluir uno o más tratamientos curativos, paliativos y profilácticos. El tratamiento también puede incluir administrar una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias.

La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para prevenir, o mejorar la gravedad de, el trastorno, mientras se evitan los efectos secundarios adversos habitualmente asociados con terapias alternativas. La expresión "terapéuticamente eficaz" debe entenderse como equivalente a la expresión "eficaz para el tratamiento, prevención o mejoría", y ambos pretenden calificar la cantidad de cada agente para su uso en la terapia combinada que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del cáncer, enfermedad cardiovascular, o dolor e inflamación y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras se evitan los efectos secundarios adversos habitualmente asociados con terapias alternativas.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en mamíferos, animales de compañía o animales de ganado.

El término "neurológico" se refiere al sistema nervioso central. El tratamiento de afecciones neurológicas se refiere al tratamiento de una afección, enfermedad, padecimiento, etc. que afecta al sistema nervioso central ("SNC"). Tales enfermedades pueden afectar a los tejidos en la periferia así como al sistema nervioso central.

Si se describe que los sustituyentes están "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son moduladores selectivos de JAK1 útiles para el tratamiento de enfermedades y estados asociados con la desregulación del JAK1. También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores de JAK1 así como también procedimientos para tratar y/o prevenir tales enfermedades y afecciones.

La invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[cis-3-({[3-(Difluorometil)azetidín-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-metil-N-[cis-3-({[3-(trifluorometil)azetidín-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina;
 N-[cis-3-({[3-(difluorometoxi)azetidín-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina;
 N-metil-N-(cis-3-({[3,3,3-trifluoropropil]sulfonil}metil)ciclobutil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina;
 N-[cis-3-({[3-(2,2-difluoroetil)azetidín-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina; y,
 N-(cis-3-({[3,3-difluoroazetidín-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina;

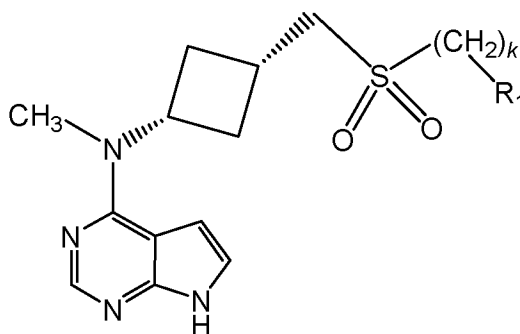
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos enunciados anteriormente.

También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno o afección relacionada con la desregulación de JAK, en particular de JAK1, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la estructura de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se desvela un trastorno o afección tratado mediante el procedimiento seleccionado entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del Alzheimer, lupus, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo al trasplante de órganos, xenotrasplantes, diabetes de tipo I y complicaciones a causa de la diabetes, cáncer, leucemia, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, tumores cerebrales, gliomas que incluyen astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma, traumatismo agudo del SNC incluyendo daño cerebral, encefalitis, ictus y lesión de la médula espinal, epilepsia, ataques, neuroinflamación crónica asociada con la neurodegeneración incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia del lóbulo frontotemporal, y con trastornos neuropsiquiátricos incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión resistente al tratamiento, trastorno de estrés postraumático, ansiedad y encefalopatías mediadas por autoanticuerpos, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I indicados anteriormente tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto, serán útiles en el tratamiento de una serie de afecciones neurológicas. Estas incluyen, pero sin limitación: inflamación cerebral vascular o infecciosa tal como malaria cerebral, absceso cerebral, vasculitis cerebral, arteritis de células gigantes / arteritis temporal, y aracnoiditis, meningitis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Pick, epilepsia, ictus; enfermedades de la barrera hematoocular tales como uveítis, uveítis recurrente, y degeneración macular relacionada con la edad; afecciones de encefalitis inmunitarias, infecciosas (o inducidas por vacuna), o paraneoplásicas incluyendo encefalomiелitis inmunitaria, síndromes paraneoplásicos con manifestaciones neurológicas (por ejemplo, encefalomiелitis, encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico), encefalitis de Rasmussen, mielopatía asociada con HTLV-1, miелitis transversa, polineuropatía desmielinizante idiopática crónica (PDIC) (también conocida como síndrome de Guillain-Barre) encefalomiелitis aguda diseminada (EAD); y, demencia asociada con VIH/SIDA (propagación viral y supresión de inflamación) incluyendo demencia asociada con VIH, trastorno neurocognitivo asociado a VIH (TNAV) supresión por VIH, independiente o junto con tratamiento como HAART.

También se desvela un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado entre dermatitis atópica, eccema, esclerodermia, prurito, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades alérgicas en caballos, incluyendo hipersensibilidad a las picaduras, eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias e hipersensibilidad de las vías respiratorias, administrando a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan compuestos englobados por la fórmula IE, mostrada posteriormente:



IE

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁ se representa mediante alquilo lineal o ramificado C₁-

C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o --NR_aR_b, en el que los restos alquilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R_a y R_b forman juntos una cadena que comprende --(CR_cR_d)_n-, en la que R_c y R_d se representan independientemente mediante hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆-(alquilo lineal o ramificado C₁-C₆)-O-(alquilo lineal o ramificado C₁-C₆)-, -(alcoxi lineal o ramificado C₁-C₆)-O-(alquilo lineal o ramificado C₁-C₆)-, cicloalquilo C₃-C₆, halo, CN, hidroxilo, en el que cualquier resto alquilo, cicloalquilo o alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; *k* se representa mediante el número entero 0 o 1; *y*, *j* se representa mediante el número entero 3, 4 o 5. Los átomos de halógeno descritos en la fórmula IE pueden ser uno o más átomos de flúor.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula IE tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de una serie de afecciones neurológicas. Tales afecciones incluyen apoplejía, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, demencia del lóbulo frontotemporal (DFT), esclerosis múltiple y enfermedad de Pick.

La invención se refiere a un sub-género de compuestos englobados por la fórmula IE, o sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[cis-3-({3-(difluorometil)azetidín-1-il}sulfonil)metil]ciclobutil]-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina;
 N-[cis-3-({3-(2,2-difluoroetil)-azetidín-1-il}sulfonil)metil]-ciclobutil]-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina;
 N-((1*S*,3*S*)-3-(((3-(difluorometoxi)azetidín-1-il}sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina;
 N-metil-N-((1*S*,3*S*)-3-(((3-(trifluorometil)azetidín-1-il}sulfonil)metil)ciclobutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina;
 N-((1*S*,3*S*)-3-(((3,3-difluoroazetidín-1-il}sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina; y,
 N-metil-N-((1*S*,3*S*)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-4-amina.

También se desvela un procedimiento para tratar una afección neurológica que comprende administrar una cantidad eficaz de cualquiera de estos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un paciente que lo necesita. Dicha afección neurológica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en apoplejía, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, demencia del lóbulo frontotemporal, esclerosis múltiple y enfermedad de Pick.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los expertos en la materia apreciarán que el compuesto de fórmula I puede existir en forma de diastereómeros *cis* y *trans* aquirales.

También se desvelan todos los isómeros (por ejemplo, *cis*, *trans* o diastereómeros) de los compuestos descritos en el presente documento solos, así como en forma de cualquiera de sus mezclas. Todas estas formas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos descritos. Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar al nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de fórmula I o IE en sí mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quiral enantiomérico puro, o mediante cromatografía, por ejemplo por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

En el uso terapéutico para el tratamiento de trastornos en un mamífero, un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas puede administrarse por vía oral, parenteral, tópica, transmucosa o intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas a la zona afectada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo, los ojos u oídos. También incluye el suministro transdérmico para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las vías de administración preferidas son oral y parenteral.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, pueden prepararse, respectivamente, mediante uno o más de tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I o IE con el ácido o base deseado; (ii) retirando un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base adecuados; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra por reacción con un ácido o base adecuado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada. Las tres reacciones habitualmente se
10 llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

15 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, composición de grageas, levigación, emulsionantes, encapsulación, inmovilización, liofilización o secado por pulverización.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesado del compuesto activo en preparaciones, que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la materia conocen generalmente excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones desveladas en el presente documento se pueden diseñar para ser de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el fin previsto, es decir, el control o el tratamiento de trastornos o enfermedades. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

30 La cantidad de componente activo, que es el compuesto de la presente invención, en la composición farmacéutica y forma de dosificación unitaria del mismo, puede variar o ajustarse de manera amplia dependiendo del modo de administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las competencias de los expertos en la materia. Generalmente, la cantidad de componente activo estará en el intervalo entre un 0,01 % y un 99 % en peso de la composición.

35 Generalmente, una cantidad de dosis terapéuticamente eficaz del componente activo se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día. Debe entenderse que las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos de cada sujeto y de la gravedad del trastorno o
40 de las enfermedades que se estén tratando.

La dosis deseada puede convenientemente presentarse en una única dosis o como dosis divididas administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis por sí misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones individuales ampliamente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones por un insuflador o mediante aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

45 Asimismo, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del límite superior anterior para lograr rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otro lado, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y puede aumentarse progresivamente la dosis diaria durante el transcurso del tratamiento, dependiendo de la situación concreta. Si se desea, también puede dividirse la dosis diaria en múltiples dosis para su administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces al día.

50 Los compuestos de la presente invención son compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de Janus cinasas (JAK-i). Son útiles como agentes terapéuticos, en relación con el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección seleccionado entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del Alzheimer, lupus, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo al trasplante de órganos, xenotrasplantes, diabetes de tipo I y complicaciones a causa de la diabetes, cáncer, leucemia,
55 leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia y otras indicaciones, en las que sería deseable

la inmunosupresión/inmunomodulación.

Hay una necesidad considerable de agentes seguros y eficaces para controlar trastornos relacionados con JAK, tales como dermatitis atópica, tanto en seres humanos como en animales. El mercado para el tratamiento de la dermatitis atópica en animales actualmente está dominado por los corticosteroides, que provocan malestar y efectos secundarios no deseados en los animales, específicamente en animales de compañía, tales como perros. También se usan antihistamínicos, pero son poco eficaces. En la actualidad, se comercializa para la dermatitis atópica una formulación canina de ciclosporina (ATOPICA™), pero es cara y tiene una lenta aparición de la eficacia. Además, existen problemas de tolerancia GI con ATOPICA™. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK con una eficacia selectiva contra JAK1. Se espera que estos compuestos proporcionen una alternativa al uso de esteroides y proporcionen la curación del prurito y la inflamación crónica que podría persistir en la dermatitis atópica o que podría retroceder lentamente después de la desaparición del agente alérgico o causante, tal como pulgas en la dermatitis alérgica por pulgas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable ya sea solos o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de un mamífero o con agentes antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, pero sin limitación, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune™ o Neoral™, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept™, azatioprina (por ejemplo, Imuran™), daclizumab (por ejemplo, Zenapax™), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone™), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Estos agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de la misma vía de administración u otras diferentes y con una pauta posológica igual o diferente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por los expertos en la materia.

También se desvela en el presente documento cualquiera de los usos, procedimientos o composiciones como se han definido anteriormente en los que el compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, se usa en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, particularmente una de las clases definidas funcionalmente o compuestos específicos enumerados posteriormente. Estos agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de la misma vía de administración u otras diferentes y con una pauta posológica igual o diferente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por los expertos en la materia.

Los agentes adecuados para su uso en terapia de combinación con un compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en particular en el tratamiento de enfermedad respiratoria, incluyen: un antagonista de proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP); un antagonista de leucotrieno (LTRA) tal como un antagonista de LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ o CysLT₂, por ejemplo, montelukast o zafirlukast; un antagonista del receptor de histamina, tal como un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 o un antagonista del receptor de histamina de tipo 2, por ejemplo, loratidina, fexofenadina, desloratidina, levocetirizina, metapirileno o cetirizina; un agonista de α 1-adrenoceptor o un agonista de α 2-adrenoceptor, por ejemplo, fenilefrina, metoxamina, oximetazolina o metilnorefrina; un antagonista del receptor muscarínico M3, por ejemplo, tiotropio o ipratropio; un antagonista del receptor muscarínico M3/agonista de β 2 doble; un inhibidor de PDE, tal como un inhibidor de PDE3, un inhibidor de PDE4 o un inhibidor de PDE5, por ejemplo, teofilina, sildenafil, vardenafil, tadalafil, ibudilast, cilomilast o roflumilast; cromoglicato sódico o nedocromil sódico; un inhibidor de ciclooxigenasa (COX), tal como un inhibidor no selectivo (por ejemplo, aspirina o ibuprofeno) o un inhibidor selectivo (por ejemplo celecoxib o valdecoxib); un glucocorticosteroide, por ejemplo, fluticasona, mometasona, dexametasona, prednisolona, budesonida, ciclesonida o beclometasona; un anticuerpo monoclonal antiinflamatorio, por ejemplo, infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab o mepolizumab; un agonista de β 2, por ejemplo, salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol o formoterol, particularmente un agonista de β 2 de acción larga; un antagonista de integrina, por ejemplo, natalizumab; un inhibidor de molécula de adhesión, tal como un antagonista de VLA-4; un antagonista del receptor de quinina B₁ o B₂; un agente inmunosupresor, tal como un inhibidor de la ruta de IgE (por ejemplo, omalizumab) o ciclosporina; un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), tal como un inhibidor de MMP-9 o MMP-12; un antagonista del receptor de taquinina NK₁, NK₂ o NK₃; un inhibidor de proteasa, tal como un inhibidor de elastasa, quimasa o cateopsina G; un agonista del receptor de adenosina A_{2a}; un antagonista del receptor de adenosina A_{2b}; un inhibidor de uroquinasa; un agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, ropinirol), particularmente un agonista del receptor de dopamina D2 (por ejemplo, bromocriptina); un modulador de la ruta de NF κ B, tal como un inhibidor de IKK; un modulador adicional de una ruta de señalización de citocinas tal como un inhibidor de cinasa JAK, cinasa syk, cinasa p38, cinasa SPHK-1, cinasa Rho, EGF-R o MK-2; un agente mucolítico, mucocinético o antitusivo; un antibiótico; un agente antivírico; una vacuna; una quimiocina; un bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidor del canal de sodio epitelial (ENaC); un agonista del receptor de nucleótidos, tal como un agonista de P2Y₂; un inhibidor de tromboxano; niacina; un inhibidor de 5-lipooxigenasa (5-LO), por ejemplo, Zileuton; un factor de adhesión, tal como VLA-4, ICAM o ELAM; un antagonista del receptor de CRTH2 (DP₂); un antagonista del receptor de prostaglandina D₂ (DP₁); un inhibidor de prostaglandina D2 sintasa hematopoyética (HPGDS); interferón- β ; un receptor de TNF humano soluble, por ejemplo, Etanercept; un inhibidor de HDAC; un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa gamma (PI3K γ); un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa delta (PI3K δ); un antagonista del receptor CXCR-1 o CXCR-2; un inhibidor de IRAK-4; y, un inhibidor de TLR-

4 o TLR-9, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos nombrados específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos nombrados específicamente y sales.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de una serie de afecciones neurológicas. Estos se pueden usar como monoterapia para tratar estas afecciones, o se pueden combinar con otros agentes farmacéuticamente activos que se usan rutinariamente para las afecciones neurológicas. Los ejemplos de tales agentes farmacéuticos incluyen, sin limitación:

- (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor de la adenosina A_{2A} tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;
- (ii) amiloide β (o fragmentos del mismo), tales como A β ₁₋₁₅ conjugados con el panepítipo de unión HLA DR (PADRE) y ACC-001 (Elan/Wyeth);
- (iii) anticuerpos dirigidos contra el amiloide β (o fragmentos del mismo), tales como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);
- (iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, la acumulación y la fibrilación de amiloide) tales como colostrina y bisnorcimserina (también conocida como BNC);
- (v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico tales como clonidina (CATAPRES);
- (vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta-bloqueantes) tales como carteolol;
- (vii) anticolinérgicos tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);
- (viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo);
- (x) bloqueadores de los canales de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona (TASMAR);
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como caféina;
- (xiii) corticosteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina tales como apomorfina (APOKYN);
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE, antagonista de dopamina D2 tal como Quetiapina);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de la dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);
- (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);
- (xviii) antagonistas de histamina 3 (H₃) tales como ciproxifano;
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE);
- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);
- (xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- (xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), en solitario o en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));
- (xxiii) antagonistas del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);
- (xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);
- (xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente el subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE);
- (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona oxima;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;
- (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);
- (xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, inhibidores de PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) e inhibidores de PDE 10 (por ejemplo, PDE10A) tales como papaverina;
- (xxx) otros inhibidores de PDE incluyendo (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)), (c) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, rolipram), y (d) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));
- (xxxi) quinolinas tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);
- (xxxii) inhibidores de β -secretasa tales como WY-25105;
- (xxxiii) inhibidores de γ -secretasa tales como LY-411575 (Lilly);
- (xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}) tales como espiperona;
- (xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄) tales como PRX-03140 (Epix);
- (xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆) tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);
- (xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);
- (xxxviii) factores tróficos, tal como factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glía (FNDG), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina;

y similares.

En consecuencia, se desvelan procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno asociado con JAK en un sujeto, tal como un ser humano o un mamífero no humano, que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento al sujeto. Los sujetos adecuados que pueden tratarse incluyen animales domésticos o silvestres, animales de compañía, tales como perros, gatos, caballos y similares; ganado, incluyendo vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y similares; primates, por ejemplo, monos, tales como monos rhesus y cynomolgus (también conocidos como monos cangrejeros o de cola larga), titíes, tamarinos, chimpancés, macacos y similares; y roedores, tales como ratas, ratones, gerbos, cobayas y similares. El compuesto se puede administrar en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las condiciones en las que se contempla que la dirección selectiva de la ruta de JAK o modulación de las cinasas JAK, particularmente JAK1, es terapéuticamente útil incluyen artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, cánceres o tumores, diabetes, ciertas enfermedades, trastornos o afecciones oculares, inflamación, inflamaciones intestinales, alergias o afecciones, enfermedades neurodegenerativas, psoriasis y rechazo de trasplantes. Las afecciones que podrían beneficiarse de la inhibición selectiva de JAK1 se analizan con más detalle a continuación.

En consecuencia, el compuesto de fórmula I o IE, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas del mismo, pueden usarse para tratar una serie de afecciones o enfermedades tales como las siguientes:

Artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica;

Enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluyendo aquellos denominados trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo de célula, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, aquellas en la que se ha designado que está implicado un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, el síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampollar y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en células O (humorales) o en linfocitos T, incluyendo el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de aparición juvenil o tiroiditis;

Cánceres o tumores, incluyendo cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor mastocítico y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer broncopulmonar, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas, incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos;

Diabetes, incluyendo diabetes de tipo I o complicaciones a causa de la diabetes;

Enfermedades, trastornos o afecciones oculares incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica o neovascularización ocular;

Inflamaciones, alergias o afecciones intestinales incluyendo enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica o mastocitosis;

Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de la neurona motora, enfermedad del Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, golpe, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión por isquemia/reperfusión en un ictus, isquemia del miocardio, isquemia renal, ataques cardíacos, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia orgánica o agregación plaquetaria;

Enfermedades, afecciones o trastornos cutáneos, incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito u otras afecciones pruríticas;

Reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos (incluyendo enfermedades alérgicas en caballos, tales como hipersensibilidad a picaduras), eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

Asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica o inveterada, asma tardía, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca o asma por polvo;

Rechazo de trasplantes, incluyendo el rechazo de trasplante de islotes pancreáticos, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de trasplante de órganos y células, tal como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidad, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea o un xenotrasplante; y

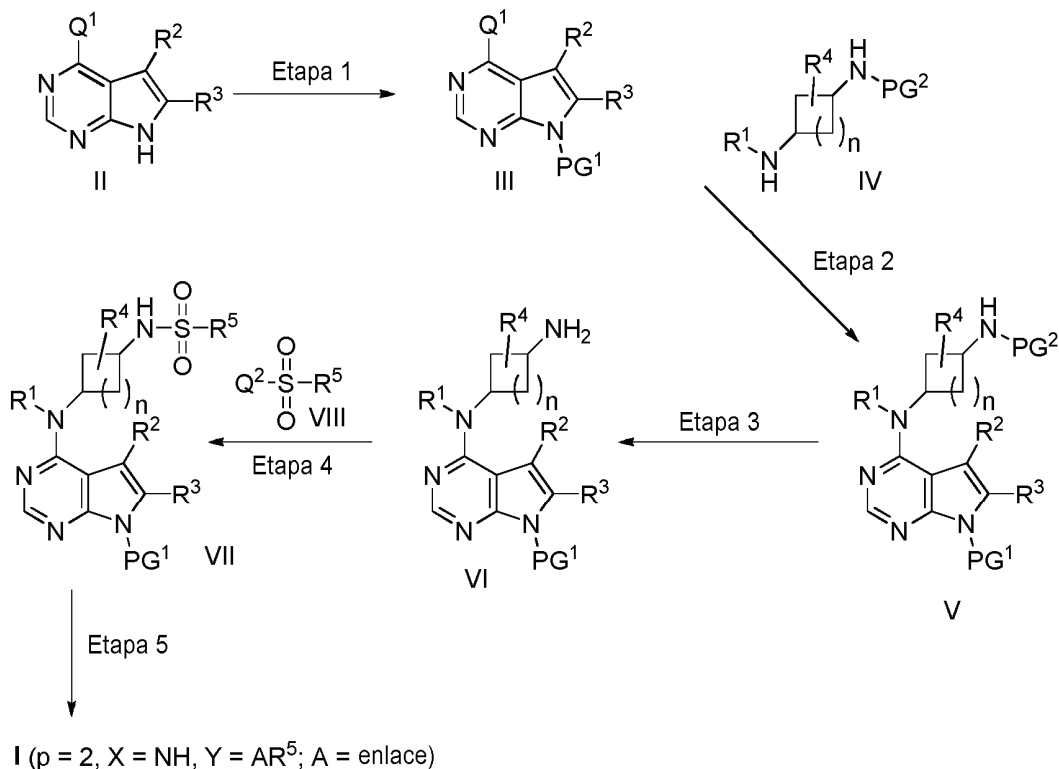
También se desvela en el presente documento un procedimiento para inhibir de manera selectiva una enzima JAK1, que incluye poner en contacto la enzima JAK con una cantidad no terapéutica o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos enseñados en el presente documento. Dichos procedimientos pueden efectuarse *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de exploración para determinar la eficacia de los uno o más compuestos contra una enzima seleccionada a diversas cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más compuestos puede implicar el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección o profilaxis descrita del rechazo al trasplante de órgano en el animal en el que tiene lugar el contacto. También puede determinarse o medirse el efecto de los uno o más compuestos en la enzima JAK y/o el animal hospedador. Los procedimientos para determinar la actividad de JAK incluyen aquellos descritos en los ejemplos, así como aquellos desvelados en los documentos WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 y WO2007/012953.

Síntesis química

Los siguientes esquemas y descripciones escritas proporcionan detalles generales con respecto tanto a la preparación de los compuestos de fórmula I desvelados en el presente documento como de los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 2, X es NH, Y es AR⁵ y A es un enlace, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 1**.

Esquema 1



Será evidente a los expertos en la materia que los grupos funcionales sensibles (PG) pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de fórmula I. La protección y la desprotección pueden conseguirse mediante procedimientos convencionales, como se ha descrito, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), y referencias en el mismo. Por lo tanto, en el **Esquema 1**, **Etapa 1**, un compuesto de fórmula II, en la que Q¹ es halógeno, se trata con un agente de protección para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que PG¹ es un grupo protector alquilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo, o preferentemente para-toluenosulfonilo ("tosilo"). El grupo protector puede instalarse por reacción del compuesto de fórmula II con un cloruro de arilsulfonilo, preferentemente cloruro de tosilo, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, tal como acetona. La reacción se realiza típicamente de 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C (temperatura ambiente). Como alternativa, pueden usarse bases, tales como hidruro sódico y *terc*-butóxido potásico, empleando un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. Se conocen varios compuestos de fórmula II en la bibliografía y se han preparado por los procedimientos anteriores. Por ejemplo, la síntesis de compuesto de fórmula II, en la que Q¹ es Cl y R² y R³ son hidrógeno se han indicado previamente, por ejemplo en el documento WO 2007 012953.

En el **Esquema 1, Etapa 2**, el compuesto protegido de fórmula III se combina con 1-2 equivalentes de una amina de fórmula IV en presencia de 1-3 equivalentes de una base y un disolvente prótico para proporcionar un compuesto de fórmula V. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropilamina y carbonato potásico, mientras que los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, alcohol diisopropílico y agua o mezclas de los mismos. La reacción se realiza habitualmente de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente a aproximadamente 75 °C. Se observará que la amina de fórmula IV contiene un segundo grupo amino que está protegido con un grupo protector PG² que puede retirarse en condiciones que no conducen a la pérdida de PG¹. Los grupos protectores adecuados PG² incluyen t-butoxicarbonilo ("Boc") y ("Cbz"), preferentemente benciloxicarbonilo.

En el **Esquema 1, Etapa 3**, el grupo protector PG² se retira a partir del compuesto de fórmula V en condiciones que no conducen a la pérdida de PG¹ para dar una amina primaria (o una sal de la misma) de fórmula VI. Cuando PG² es benciloxicarbonilo, el grupo protector de benciloxicarbonilo puede retirarse por hidrogenólisis en el que el compuesto de fórmula V se expone a hidrógeno o a un reactivo de transferencia de hidrógeno tal como ciclohexeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como hidróxido de paladio usando un disolvente tal como metanol, ácido acético o, preferentemente, etanol. Como alternativa, cuando PG² es benciloxicarbonilo, el grupo protector de benciloxicarbonilo puede retirarse mediante tratamiento del compuesto de fórmula V con una solución de bromuro de hidrógeno (aproximadamente 6 equivalentes) en ácido acético opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente menos de 25 °C. Se prefiere este último procedimiento de desprotección en el que n es 1, R², R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es metilo, PG¹ es tosilo y PG² es benciloxicarbonilo y proporciona la amina de fórmula VI como la sal de dibromhidrato. Cuando PG² es t-butoxicarbonilo, el grupo protector t-butoxicarbonilo puede retirarse por tratamiento con un exceso de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano o 1,4-dioxano.

En el **Esquema 1, Etapa 4**, la amina primaria de fórmula VI (o una sal de la misma) se convierte a un derivado de sulfonamida de fórmula VII por tratamiento con un derivado de ácido sulfónico activado de fórmula VIII, en la que Q² es halógeno, O-alquilo u O-arilo en presencia de una base. Más comúnmente, VIII es un derivado de cloruro de sulfonilo en el que Q² es Cl. Muchos cloruros de sulfonilo pueden obtenerse a partir de fuentes disponibles en el mercado. Asimismo, existen varios procedimientos para la preparación de cloruros de sulfonilo, que son bien conocidos por los expertos en la materia y han sido descritos en textos tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). Por lo general, la amina de fórmula VI se trata con un derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula VIII en la que Q² es Cl en presencia de al menos un equivalente de una base tal como trietilamina o diisopropilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Cuando se usa una forma de sal de la amina, se usa un equivalente de base adicional para cada equivalente de ácido que forma la sal. Por ejemplo, usando una sal de dibromhidrato, se usan dos equivalentes extra de base. La reacción puede realizarse de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C y después dejándola calentar a aproximadamente 23 °C (temperatura ambiente).

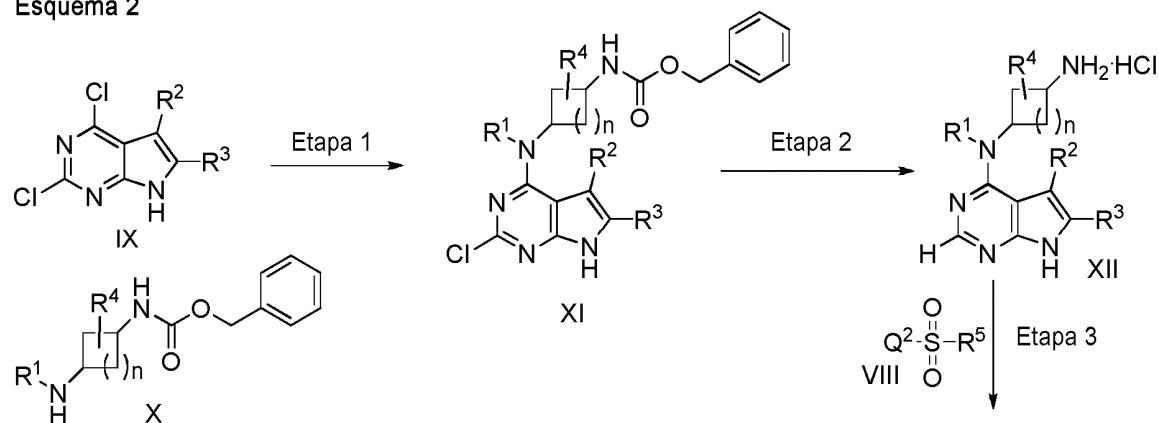
Por último, en el **Esquema 1, Etapa 5**, el derivado de sulfonamida de fórmula VII se desprotege para proporcionar un compuesto de fórmula I, en la que p es 2, X es NH, Y es AR⁵ y A es un enlace. Habitualmente se emplean dos procedimientos, cuya elección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. El primer procedimiento implica la exposición del compuesto de fórmula VII a un exceso (aproximadamente 4 equivalentes) de una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico. La reacción se ejecuta en una mezcla disolvente que contiene agua y un alcohol, tal como metanol o etanol. También puede ejecutarse en una mezcla de agua y tetrahidrofurano, y, opcionalmente un alcohol, tal como metanol o etanol. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 100 °C, habitualmente de aproximadamente 60 °C. El segundo procedimiento, que se prefiere en casos en los que hay una funcionalidad sensible al hidróxido, tal como nitrilo presente en la molécula, implica la reacción del compuesto de fórmula VII con un exceso de fluoruro de tetrabutilamonio (4-25 equivalentes) en un disolvente, tal como 1,2-dimetoxietano o, preferentemente tetrahidrofurano. La desprotección se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente de aproximadamente 23 °C.

Los compuestos de fórmula II, en la que Q¹ es halógeno, están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía química. Por ejemplo, 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, en la que Q¹ es Cl y R² y R³ son los dos hidrógeno, es un compuesto fácilmente disponible en el mercado.

Los compuestos de fórmula IV se conocen en la bibliografía química o pueden prepararse por reacciones químicas convencionales conocidas para un experto en la materia.

Un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de fórmula I en la que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace, se muestra en el **Esquema 2**.

Esquema 2



I (p = 2, X = NH, Y = AR⁵, A = enlace)

En el **Esquema 2, Etapa 1**, un compuesto de fórmula IX se combina con un derivado de benciloxicarbamato de fórmula X en presencia de una base (1-5 equivalentes) para proporcionar un derivado de benciloxicarbamato de fórmula XI. La reacción se realiza en un disolvente tal como agua o un alcohol, tal como etanol, opcionalmente con la adición de un codisolvente miscible, tal como tetrahidrofurano. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiletilamina. La reacción se realiza de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 100 °C. Cuando n es 1, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R¹ es metilo, las condiciones preferidas son ejecutar la reacción en agua, usando carbonato potásico (3 equivalentes) como base, empezando la reacción a aproximadamente 23 °C y calentando entonces a aproximadamente 95 °C.

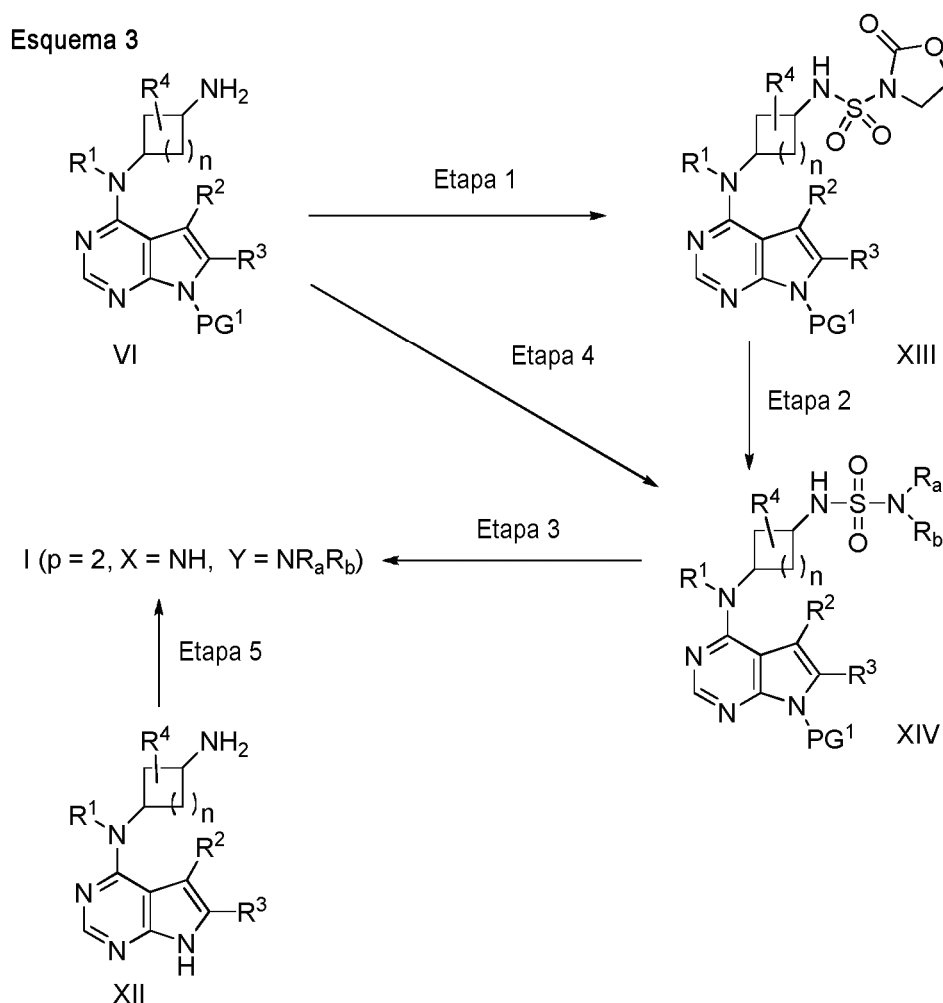
En el **Esquema 2, Etapa 2**, el derivado de benciloxicarbamato de fórmula XI se desprotege por exposición a hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno, tal como ciclohexeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como hidróxido de paladio. Al mismo tiempo, en las condiciones de desprotección, el átomo de cloro en la posición 2 del anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina se reemplaza por hidrógeno para proporcionar una sal de clorhidrato de amina de fórmula XII. La reacción se ejecuta en un disolvente, tal como metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C. Cuando R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R¹ es metilo, las condiciones preferidas son ejecutar la reacción en etanol a aproximadamente 78 °C usando hidróxido de paladio como catalizador, y ciclohexeno (aproximadamente 20 equivalentes) como un reactivo de transferencia de hidrógeno.

Por último, en el **Esquema 2, Etapa 3**, el clorhidrato de amina de fórmula XII se convierte a una sulfonamida de fórmula I, en la que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace por reacción con un derivado de ácido sulfónico activado de fórmula VIII, en la que Q² es halógeno, O-alquilo u O-arilo en presencia de al menos dos equivalentes de una base. Más comúnmente, VIII es un derivado de cloruro de sulfonylo en el que Q² es Cl. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida, y una mezcla de tetrahidrofurano y agua. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C. Como alternativa, el clorhidrato de amina de fórmula XII se trata primero con aproximadamente 2 equivalentes de trimetilclorosilano en presencia de aproximadamente 2-3 equivalentes de una base tal como bis(dimetilsilil)amida de litio o bis(dimetilsilil)amida de sodio en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano. A continuación, después de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,2 equivalentes del cloruro de sulfonylo de fórmula VIII, Q² es Cl se añade para proporcionar, después del tratamiento, la sulfonamida de fórmula I, en la que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

Los compuestos de fórmula IX, están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía química. Por ejemplo, 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, en la que R² y R³ son los dos hidrógeno, está disponible en el mercado. Su síntesis se describe en la Publicación Internacional PCT n.º WO2007/012953.

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 2, X es NH e Y es NR_aR_b, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 3**.

Esquema 3



En el **Esquema 3, Etapa 1**, una amina de fórmula VI (o sal de la misma), en la que PG¹ es un grupo protector alrilsulfonilo tal como bencenosulfonilo, o preferentemente tosilo, se convierte a un derivado de oxazolidinona de fórmula XIII. En primer lugar, una solución de N-clorosulfonilisocianato (1 equivalente) se añade lentamente a una solución de 2-bromoetanol (1 equivalente) a una temperatura de aproximadamente -40 °C a aproximadamente 10 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C. Posteriormente, después de 0,5 a 2 horas, una solución de la amina de fórmula VI (1 equivalente) y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina (aproximadamente 3 equivalentes, más un equivalente para cada mol de ácido que forma una sal) se añade lentamente y la reacción se deja calentar a aproximadamente 23 °C durante un período de aproximadamente 10 a 24 horas. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen cloroformo o preferentemente diclorometano.

En el **Esquema 3, Etapa 2**, el derivado de oxazolidinona de fórmula XIII se hace reaccionar con 1-3 equivalentes de una amina de la fórmula HNR_aR_b, en presencia de una base (2-5 equivalentes), para proporcionar un derivado de sulfamida de fórmula XIV. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo preferentemente calentando de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 150 °C en un recipiente de presión usando un disolvente adecuado, tal como una N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

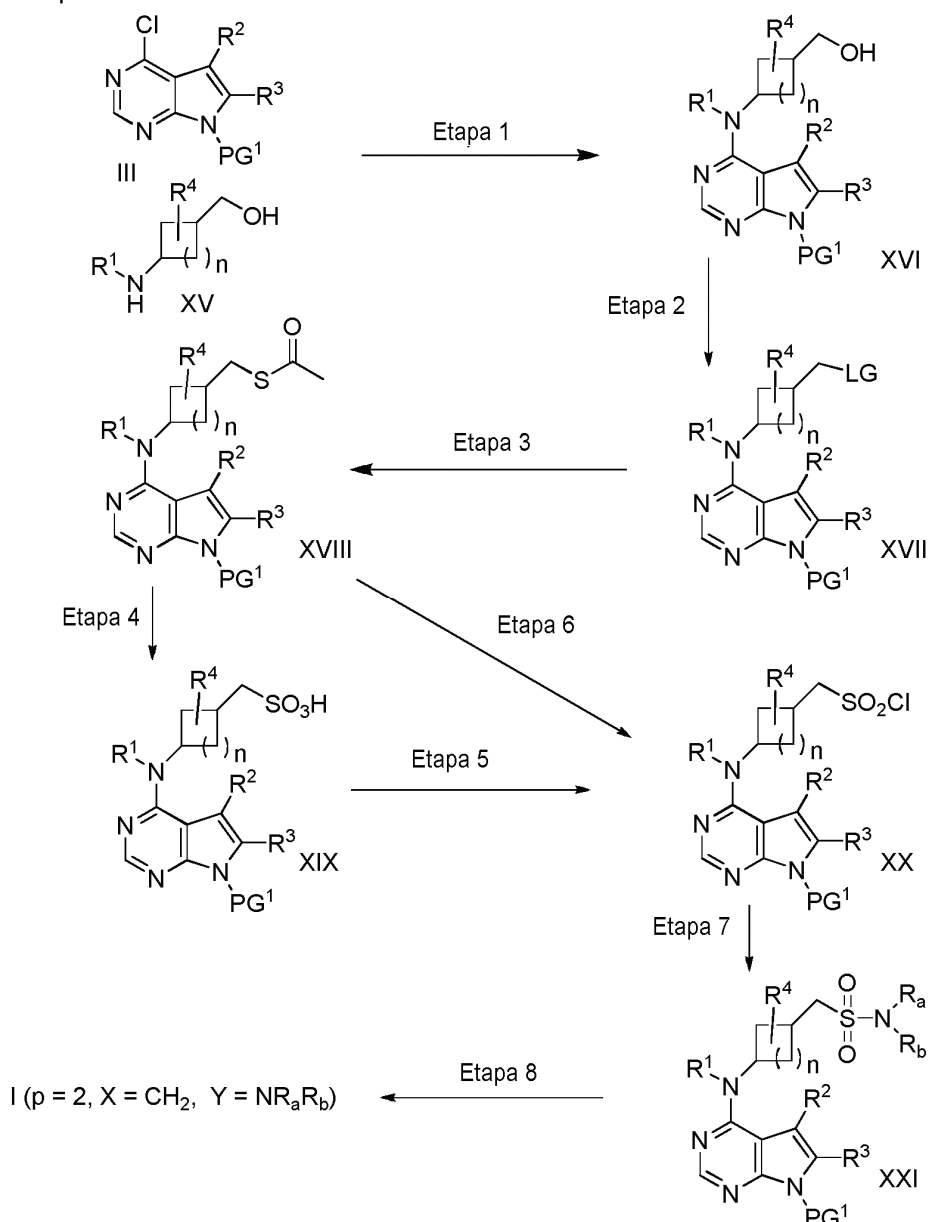
En el **Esquema 3, Etapa 3**, el compuesto de fórmula XIV se desprotege, retirando el grupo protector arilsulfonilo PG¹ para proporcionar un derivado de sulfamida de fórmula I, en la que p es 2, X es NH e Y es NR_aR_b. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. De nuevo, la elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. Como alternativa, las sulfamidas de la fórmula XIV pueden obtenerse directamente a partir de una amina de fórmula VI (o una sal de la misma). Por lo tanto, en el **Esquema 3, Etapa 4**, la amina de fórmula VI (o sal de la misma) se trata con un cloruro de sulfamoilo de la fórmula Cl-SO₂NR_aR_b y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina como se describe para el **Esquema 1, Etapa 4**. Pueden prepararse cloruros de sulfamoilo de fórmula Cl-SO₂NR_aR_b, a su vez, a partir de aminas de la fórmula HNR_aR_b de acuerdo con los procedimientos revisados por W. R. Bowman y R. J. Marmon en "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Volume 2", Pergamon (1995).

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 2, X es NH e Y es NR_aR_b también pueden obtenerse directamente a partir

de una amina de fórmula XII (o una sal de la misma). Por lo tanto, en el **Esquema 3, Etapa 5**, la amina de fórmula XII (o una sal de la misma) se trata con un cloruro de sulfamoilo de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina como se describe para el **Esquema 1, Etapa 4**. Las aminas de fórmula XII se obtienen como se describen por el **Esquema 2**. Las aminas de fórmula XII (o sales de las mismas) pueden obtenerse mediante la retirada del grupo protector arilsulfonilo PG^1 a partir de un compuesto de la fórmula VI (véase el Esquema 1). La desprotección puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 2, X es CH_2 e Y es NR_aR_b , pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 4, Esquema 4a y Esquema 4b**.

Esquema 4



En el **Esquema 4, Etapa 1**, un compuesto de fórmula III (véase el **Esquema 1**), se combina con un aminoalcohol de fórmula XV en presencia de una base y un disolvente polar para proporcionar un compuesto de fórmula XVI. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina mientras que los disolventes adecuados incluyen metanol, alcohol diisopropílico y acetona. La reacción se realiza habitualmente de aproximadamente 23°C a aproximadamente 70°C . Preferentemente, se añade una cantidad catalítica (aproximadamente 1 % molar) de yoduro potásico a la reacción.

En el **Esquema 4, Etapa 2**, el compuesto de fórmula XVI se convierte a un compuesto de fórmula XVII, en el que LG

es un grupo saliente, tal como bromo, yodo, metanosulfonato o, preferentemente, para-toluenosulfonato. Los procedimientos para instalar tales grupos salientes son bien conocidos por los expertos en la materia y se han descrito en textos, tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). En el caso en el que LG es para-toluenosulfonato, el compuesto de fórmula XVI se trata con cloruro de para-toluenosulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente comenzando a aproximadamente 0 °C y permitiendo que la reacción se caliente a aproximadamente 23 °C.

En el **Esquema 4, Etapa 3**, el compuesto de fórmula XVII se combina con una sal de ácido tioacético, preferentemente tioacetato potásico para producir un derivado tioéster de fórmula XVIII. La reacción se realiza en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidina, a una temperatura de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 80 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C.

En el **Esquema 4, Etapa 4**, el derivado tioéster de fórmula XVIII se convierte a un derivado de ácido sulfónico de fórmula XIX por reacción con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, habitualmente al 30 % en peso. La reacción se realiza en un disolvente ácido, tal como ácido fórmico o acético a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

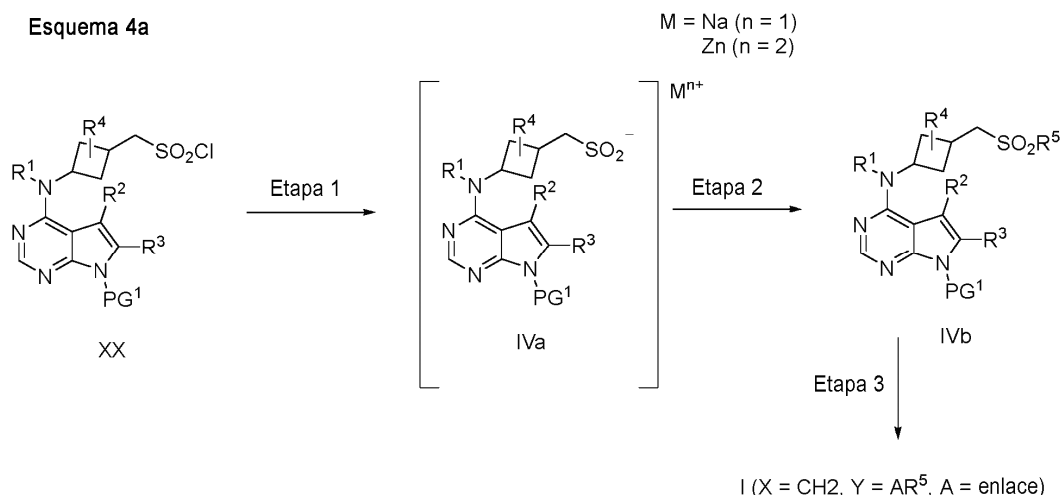
En el **Esquema 4, Etapa 5**, el derivado de ácido sulfónico de fórmula XIX se convierte a un derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX. Se conocen en la bibliografía varios procedimientos para llevar a cabo esta transformación de grupo funcional. El procedimiento preferido es tratar el compuesto de fórmula XIX con un exceso (3-15 equivalentes) de cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o cloroformo. La reacción puede realizarse de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C, y después calentando a aproximadamente 75 °C.

Como alternativa, en el **Esquema 4, Etapa 6**, el derivado tioéster de fórmula XVIII puede convertirse al derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX por tratamiento con un agente de cloración. Se conocen en la bibliografía varios procedimientos para llevar a cabo esta transformación de grupo funcional. Los agentes de cloración incluyen cloro gaseoso y N-clorosuccinimida, y la reacción se realiza comúnmente en presencia de un ácido como ácido clorhídrico o ácido acético. Los sistemas de disolventes acuosos mixtos se usan a menudo, tales como agua y diclorometano y agua y acetonitrilo.

En el **Esquema 4, Etapa 7**, el derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX se combina con 1-3 equivalentes de una amina de la fórmula HNR_aR_b para formar un derivado de sulfonamida de fórmula XXI. La reacción se ejecuta en presencia de al menos un equivalente de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina a una temperatura de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C y permitiendo que la reacción se caliente a aproximadamente 23 °C. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano o diclorometano.

Por último, en el **Esquema 4, Etapa 8**, el grupo protector arilsulfonilo PG^1 se retira para proporcionar un compuesto de la fórmula I, en la que p es 2, X es CH_2 e Y es NR_aR_b . La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. Los aminoalcoholes de fórmula XV son conocidos en la bibliografía química o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 4a

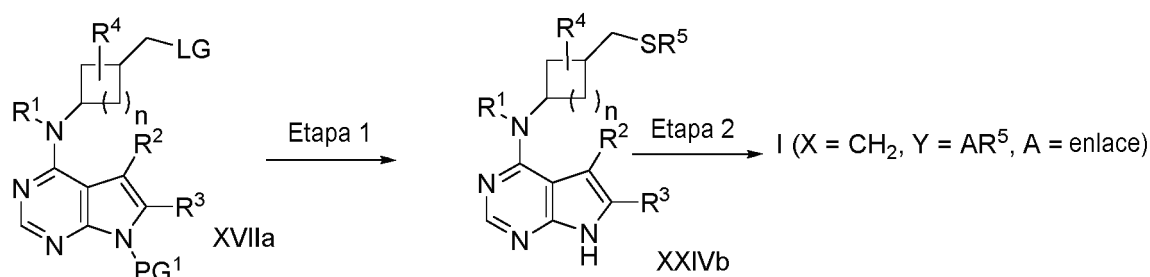


En el **Esquema 4a, Etapa 1**, el compuesto de fórmula XX se hace reaccionar con 1-2 equivalentes de polvo de cinc para dar el intermedio de sulfinato de cinc IVa ($M = \text{Zn}$). La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura de aproximadamente 30 °C a reflujo, preferentemente 70 °C. Como alternativa, el compuesto de fórmula XX se hace reaccionar con 2 o más equivalentes de bisulfito sódico para dar el intermedio de sulfinato sódico IVa ($M = \text{Na}$). La reacción se realiza en presencia de 1-2 equivalentes de una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, usando agua como disolvente, o una mezcla de agua y un disolvente tal como acetona o dioxano, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

En el **Esquema 4a, Etapa 2**, sulfinatos de fórmula IVa se tratan con 2 equivalentes de un haluro de alquilo para dar una sulfona de fórmula IVb. Los haluros adecuados incluyen derivados de cloro, bromo y yodo y la reacción se realiza en un disolvente tal como DMSO a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 110 °C, dependiendo del haluro. Como alternativa, el intermedio IVa puede tratarse con 2-5 equiv. de un derivado de arilo o heteroarilo adecuadamente sustituido. Los ejemplos de tales derivados incluyen yodo, éster de boronato, ácidos borónicos y sales de BF_3K . La reacción se realiza en presencia de una fuente de cobre tal como triflato de cobre (I) o acetato de cobre (II) con o sin una diamina adecuada tal como N,N'-dimetiletilendiamina en presencia de una base adecuada, incluyendo carbonato potásico o trietilamina. La reacción se realiza en un disolvente tal como dimetilsulfóxido solo, o como una mezcla con dioxano, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a 75 °C, preferentemente 60 °C.

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 0, X es CH_2 , Y es AR^5 y A es un enlace, se preparan en el **Esquema 4a, etapa 3**, retirando el grupo protector arilsulfonilo PG^1 a partir de un compuesto de fórmula XXV. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos a partir del **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

Esquema 4b

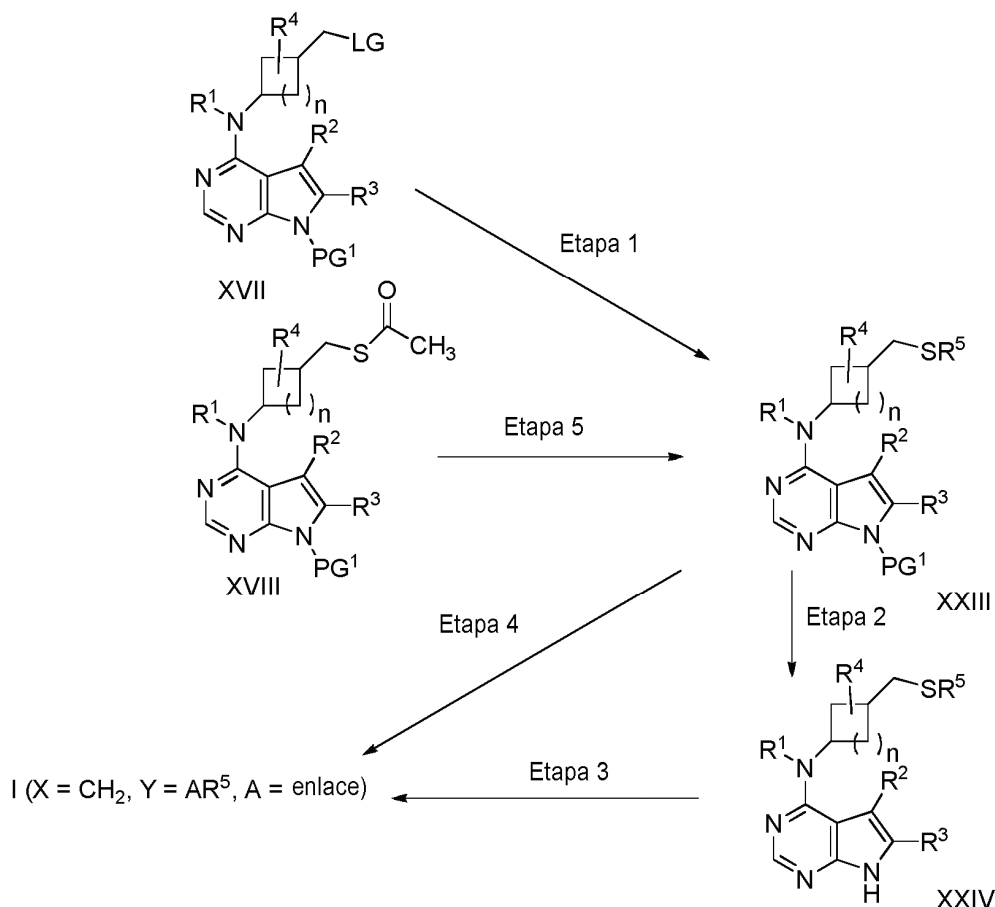


Como se ha mostrado anteriormente en el **Esquema 4b, Etapa 1**, el orden de reacción en el **Esquema 4** se puede modificar. Comenzando con el producto de la **Etapa 2**, compuestos de fórmula XVIIa en la que LG puede ser un grupo saliente adecuado, tal como un tosilato, puede hacerse reaccionar con un derivado de tioacetato adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , y un disolvente polar, tal como MeOH, con calentamiento, habitualmente 60 - 65 °C para proporcionar tioéteres de fórmula XXIVb.

En el **Esquema 4b, Etapa 2**, un sulfuro de fórmula XXIVa se oxida para producir una sulfona de fórmula I, en la que p es 2, X es CH_2 , Y es AR^5 y A es un enlace. Se conocen varios procedimientos en la bibliografía y todos implican el uso de un oxidante como el ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno o peroximonosulfato potásico (Oxone®). Un procedimiento preferido es tratar el compuesto de fórmula XXIV con 2 equivalentes de peroximonosulfato potásico (Oxone®) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua a una temperatura de aproximadamente 23 °C. El sulfuro de fórmula XXIVb también puede oxidarse en condiciones más suaves, por ejemplo usando 1 equivalente de ácido metaclorobenzoico en un disolvente, tal como diclorometano a aproximadamente 0 °C para producir un sulfóxido de fórmula I, en la que p es 1, X es CH_2 , Y es AR^5 y A es un enlace. Se observa que, en algunos casos, el sulfuro XXIVb puede retener opcionalmente el PG^1 después de la **Etapa 1** y requerirá una etapa de desprotección para proporcionar compuestos de Fórmula I. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos a partir del **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

Los compuestos de fórmula I, en la que p es 0, 1 o 2, X es CH_2 , Y es AR^5 y A es un enlace, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 5**.

Esquema 5



En el **Esquema 5, Etapa 1**, un compuesto de fórmula XVII (véase el **Esquema 4**) se trata con 1-2 equivalentes de un tiol de la fórmula R⁵SH en presencia de 1-2 equivalentes de una base para dar un sulfuro de la fórmula XXIII. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida sódica, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y preferentemente, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción se realiza en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

En el **Esquema 5, Etapa 2**, el compuesto de fórmula XXIII se desprotege, retirando el grupo protector arilsulfonilo PG¹ para proporcionar un compuesto de fórmula XXIV. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

En el **Esquema 5, Etapa 3**, un sulfuro de fórmula XXIV se oxida para producir una sulfona de fórmula I, en la que p es 2, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace. Se conocen varios procedimientos en la bibliografía y todos implican el uso de un oxidante como el ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno o peroximonosulfato potásico (Oxone®). Un procedimiento preferido es tratar el compuesto de fórmula XXIV con 2 equivalentes de peroximonosulfato potásico (Oxone®) en un disolvente mezcla de tetrahydrofurano, etanol y agua a una temperatura de aproximadamente 23 °C. El sulfuro de fórmula XXIV también puede oxidarse en condiciones más suaves, por ejemplo usando 1 equivalente de ácido metaclorobenzoico en un disolvente, tal como diclorometano a aproximadamente 0 °C para producir un sulfoxido de fórmula I, en la que p es 1, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace.

Se observa que el orden de las **Etapas 2 y 3 en el Esquema 5**, puede invertirse opcionalmente de modo que la etapa de oxidación se lleve a cabo antes de la etapa de desprotección.

Los compuestos de la fórmula I, en la que p es 0, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace se preparan en el **Esquema 5, Etapa 4** retirando el grupo protector arilsulfonilo PG¹ a partir de un compuesto de fórmula XXIII. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. De nuevo, la elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

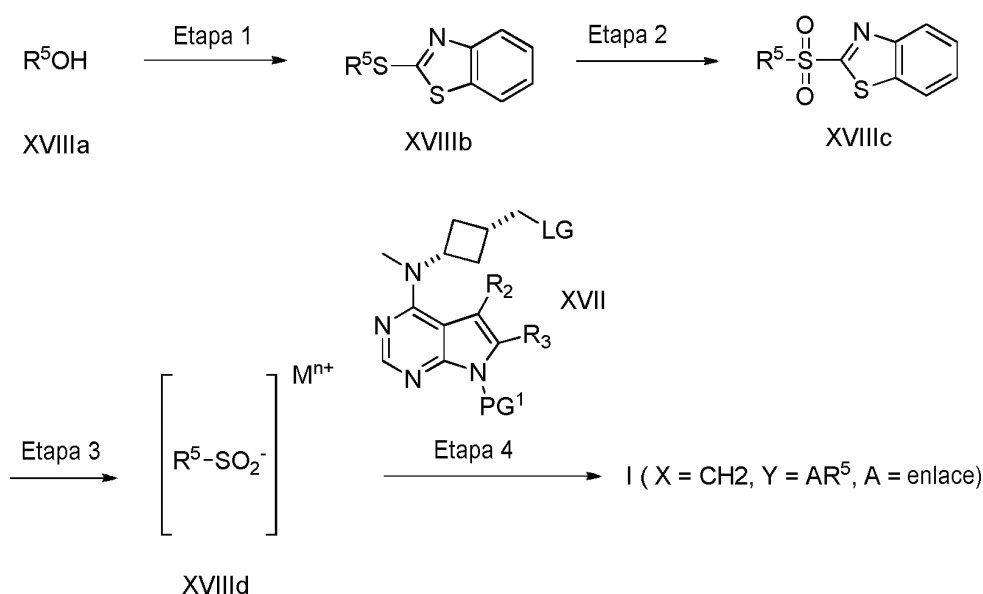
En el **Esquema 5, Etapa 5**, los compuestos de la fórmula XXIII se preparan como alternativa a partir de un derivado

de tioacetato de fórmula XVIII. En primer lugar, el tioacetato de fórmula XVIII se disuelve en un disolvente, tal como etanol, metanol o agua (o una mezcla de los mismos). Una base adecuada, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio (aproximadamente 2 equivalentes) se añade y se burbujea nitrógeno a través de la solución para retirar oxígeno. Después se añade un agente de alquilación de la fórmula R^5 -LG, en el que LG es un grupo saliente, tal como bromo, yodo, metanosulfonato o para-tolueno-sulfonato. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente menos 20 °C a aproximadamente 30 °C. Preferentemente, la reacción se inicia a aproximadamente 0 °C y después se calienta a aproximadamente 23 °C.

Muchos tioles de la fórmula R^5 SH y agentes alquilantes de la fórmula R^5 -LG pueden obtenerse de fuentes comerciales. Asimismo, existen diversos procedimientos para la preparación de tales compuestos, que son bien conocidos por los expertos en la materia y han sido descritos en textos tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985).

Se observa que determinados compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales en una etapa tardía de la síntesis, por ejemplo, mediante la modificación química de los grupos R^4 o R^5 después de llevarse a cabo las Etapas 4 o 5 en el Esquema 1, Etapa 3 en el Esquema 2, Etapas 2, 3 o 4 en el Esquema 3, Etapas 7 u 8 en el Esquema 4 y Etapas 2, 3, 4 o 5 en el Esquema 5. Tales transformaciones de grupos funcionales pueden incluir una etapa o etapas múltiples, por ejemplo, reducción de un éster a un alcohol, reoxidación a un aldehído, adición de un reactivo de organomagnesio para formar un alcohol secundario, reoxidación a una cetona y, por último, adición de un reactivo de organomagnesio para producir un alcohol terciario.

Esquema 6



En el **Esquema 6, Etapa 1**, los compuestos de fórmula XVIIIa, en la que R^5 puede ser alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, se hacen reaccionar con 1 equivalente de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo en presencia de 1-2 equivalentes de un reactivo de activación tal como trifenilfosfina. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como THF de 0 °C a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente.

En el **Esquema 6, Etapa 2**, se hacen reaccionar tioéteres de fórmula XVIIIb con 2-3 equivalentes de un agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

En el **Esquema 6, Etapa 3**, se hacen reaccionar compuestos de fórmula XVIIIc con 1-2 equivalentes de una base adecuada tal como metóxido sódico o un agente reductor, tal como borohidruro sódico. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como MeOH, preferentemente a temperatura ambiente.

En el **Esquema 6, Etapa 4**, se hacen reaccionar 1-2 equivalentes de sulfatos en bruto de la fórmula XVIIId con un haluro de alquilo, tal como XVII, en presencia de 2-3 equivalentes de una base tal como carbonato potásico. Los haluros adecuados incluyen derivados de cloro, bromo y yodo y la reacción se realiza en un disolvente tal como DMSO a una temperatura de 10 °C a 100 °C, preferentemente 50 °C. Para los haluros de alquilo tales como grupos protectores de XVII, por ejemplo tosilatos, se pueden retirar posteriormente in situ después de la compleción de la reacción de sulfonilación para proporcionar los compuestos finales.

Excluyendo la síntesis de los compuestos de la invención, un experto en la materia reconocerá la necesidad de muestrear y analizar mezclas de reacción antes del tratamiento para controlar el progreso de las reacciones y decidir si la reacción debe continuar o si está lista para ser procesada para obtener el producto deseado. Los procedimientos comunes para analizar mezclas de reacción incluyen cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CLEM) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Un experto en la materia también reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden prepararse en forma de mezclas de diastereómeros o isómeros geométricos (por ejemplo, sustitución *cis* y *trans* en un anillo cicloalcano). Estos isómeros pueden prepararse por técnicas cromatográficas convencionales, tales como cromatografía de fase normal sobre gel de sílice, cromatografía líquida preparativa de alta presión y de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos. Un experto en la materia también reconocerá que algunos compuestos de fórmula I son quirales y, por lo tanto, pueden prepararse como mezclas racémicas o escalonadas de enantiómeros. Están disponibles diversos procedimientos y son bien conocidos por los expertos en la materia para la separación de enantiómeros. Un procedimiento preferido para los enantiómeros de separación de rutina es la cromatografía de fluidos supercríticos que emplea una fase estacionaria quiral.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los Ejemplos de referencia expuestos posteriormente no son compuestos de la invención.

Excepto cuando se indique otra cosa, las reacciones se ejecutaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía sobre gel de sílice se realizó usando gel de sílice de malla 250-400 usando nitrógeno presurizado (~0,07-0,10 MPa (~10-15 psi)) para impulsar el disolvente a través de la columna ("cromatografía ultrarrápida"). Cuando se indique, las soluciones y mezclas de reacción se concentraron por evaporación rotatoria al vacío.

Ejemplo de referencia 1: 2,2,2-Trifluoro-N-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil]etanosulfonamida

Etapas: *cis*-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo y *trans*-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo

Una solución al 33 % de metilamina (1000 ml, 9,13 mol) en etanol absoluto se añadió a una mezcla de (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo (documentos WO2012/75381 A1 y WO2012/09678 A1) (200 g, 0,913 mol) y ácido acético (88 ml) agitándose en etanol (1000 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante a 0 °C durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió en porciones borohidruro de litio (41 g, 2,05 mol) a la mezcla de reacción a -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se concentró al vacío para retirar etanol. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 2, se lavó con acetato de etilo (2 x 1000 ml), se basificó con hidróxido sódico al 10 % a pH 9-10 y después se extrajo con diclorometano (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto en bruto en forma de un líquido de color pardo pálido. Este se disolvió en diclorometano (400 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (300 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido restante se volvió a cristalizar se recrystalizó en una mezcla de metanol y metil *terc*-butil éter para proporcionar el isómero *cis* en forma de un sólido de color blanco (111,09 g, 52 %). RMN ¹H: (400 MHz, D₂O): δ 7,33-7,38 (m, 5H); 5,02 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,89-3,41 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,03-2,05 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂; 234,137, encontrado (M + H⁺); 235,1.

El isómero *trans* se aisló de las aguas madre usando cromatografía de fluidos supercríticos.

Etapas: *cis*-3-[(2-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)(metil)amino]-ciclobutil]carbamato de bencilo

A una solución de carbonato potásico (20,47 g, 148 mmol) en agua (180 ml) se le añadió *cis*-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (13,57 g, 50,2 mmol), seguido de 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (9,0 g, 47,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla se filtró para recoger el sólido. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 89,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,81 (sm 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,38 (m, 5 H), 7,16 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,53 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₀ClN₅O₂; 385,131, encontrado (M + H⁺); 386,1.

Etapas: *clorhidrato de cis-N-Metil-N-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*ciclobutano-1,3-diamina*

Una mezcla de *cis*-3-[(2-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)(metil)-amino]ciclobutil]carbamato (13,0 g, 34,0 mmol), Pd(OH)₂ (40,3 g, 40,8 mmol) y ciclohexeno (72,5 ml, 0,71 mol) en etanol (300 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,8 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,68 (a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (a, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,08 (m,

1 H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{11}H_{15}N_5$; 217,133, encontrado (M + H⁺); 218,1.

Etapas 4: 2,2,2-Trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}etanosulfonamida

- 5 A una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano) (0,9 ml, 0,9 mmol) y clorotrimetilsilano (94 mg, 0,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se añadió lentamente cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (86 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color castaño. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,61 (s a, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 4,80-4,94 (m, 1 H), 4,34 (c, 2 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,17-2,30 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{13}H_{16}F_3N_5O_2S$; 363,098, encontrado (M + H⁺); 363,9.
- 10
- 15 Los siguientes compuestos, Ejemplos de referencia 2-7, se prepararon a partir de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (Ejemplo de referencia 1, Etapa 3) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1, Etapa 4, sustituyendo cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo por el cloruro de sulfonilo indicado.

Ejemplo de referencia 2: N-{cis-3-[Metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida

- 20 Este compuesto se preparó usando cloruro de 1-propanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 4,81-4,94 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,87-2,96 (m, 2 H), 2,52-2,63 (m, 2 H), 2,14-2,27 (m, 2 H), 1,60-1,73 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{14}H_{21}N_5O_2S$; 323,142, encontrado (M + H⁺); 324,1.
- 25

Ejemplo de referencia 3: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}propano-1-sulfonamida

- Este compuesto se preparó usando cloruro 2-metil-1-propanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,64 (s a, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,03-7,26 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 4,82-5,02 (m, 1 H), 3,52-3,70 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,87 (d, 2 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,18-2,30 (m, 2 H), 2,11 (dt, 1 H), 1,04 (d, 6 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{15}H_{23}N_5O_2S$; 337,157, encontrado (M + H⁺); 338,0.
- 30

Ejemplo de referencia 4A y Ejemplo de referencia 4B: cis- y trans-3-(Cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

- Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis- y trans-3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 10:1) para proporcionar una mezcla (420 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (67 %). Los isómeros cis y trans se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos.
- 40 isómero cis 4A: 160 mg (21 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,69-6,69 (d, 1 H), 4,92-4,89 (m, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,76-3,67 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 2,79-2,73 (m, 2 H), 2,65-2,64 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 2 H), 2,32-2,19 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,152, encontrado (M + H⁺); 375,3.
- 45 isómero trans 4B: 155 mg (20 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,85-2,62 (m, 7H), 2,31-2,23 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,152, encontrado (M + H⁺); 374,9.

La mezcla de cloruros de cis- y trans-3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo se preparó como sigue a continuación:

Etapas 1: [3-(Benciloxi)ciclobutilideno]acetónitrilo

- 50 A una suspensión fría de hidruro sódico (125 mg, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (1,21 g, 3,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadirse una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (500 mg, 2,84 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 55

Etapla 2: [3-(Benciloxi)ciclobutil]acetoniitrilo

Una mezcla de [3-(benciloxi)ciclobutilideno]acetoniitrilo (10,2 g, 51 mmol,) y Pd al 10 %/C (2,0 g) en tetrahidrofurano seco se presurizó a 50 psi con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título (7 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,28 (m, 5 H), 4,44-4,43 (m, 2 H), 4,30-4,09 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1 H), 2,64-2,45 (m, 4 H), 1,81-1,759 (m, 2 H).

Etapla 3: (3-Hidroxiciclobutil)acetoniitrilo

A una solución de [3-(benciloxi)ciclobutil]acetoniitrilo (1 g, 5,00 mmol) en acetoniitrilo (15 ml) se le añadió gota a gota yodotrimetilsilano (1,5 g, 7,50 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con trietilamina, se concentró y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,55-4,15 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Etapla 4: 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)ciclobutilo

A una solución de (3-hidroxiciclobutil)acetoniitrilo (333 mg, 3,0 mmol) en diclorometano seco (25 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (732 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (859 mg, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:0 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapla 5: etanotioato de S-[3-(cianometil)ciclobutilo]

La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)ciclobutilo (1,5 g, 5,7 mmol) y tioacetato potásico (1,29 g, 3,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12-3,92 (m, 1 H), 2,86-2,77 (m, 2 H), 2,71-2,47 (m, 2 H), 2,42-2,37 (m, 2 H), 2,30-2,29 (m, 3 H), 1,97-1,90 (m, 1 H).

Etapla 6: cloruro de 3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo

Una mezcla de N-clorosuccinimida (1,6 g, 12,0 mmol) en HCl concentrado (3 ml) y acetoniitrilo (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió S-[3-(cianometil)ciclobutil]etanotioato (507 mg, 3,0 mmol) en acetoniitrilo (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso (50 ml), y se extrajo con metil *tert*-butil éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas secas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,45-4,40 (m, 1H), 3,06-2,71 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 5: 1-[3-(Cianometil)oxetan-3-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metanosulfonamida

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,71-6,70 (m, 1 H), 5,06-5,05 (m, 1 H), 4,85-4,81 (m, 2 H), 4,52-4,50 (m, 2 H), 3,77-3,75 (m, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,29-3,26 (m, 2 H), 2,85-2,78 (m, 2 H), 2,38-2,30 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₃S; 390,147, encontrado (M + H⁺); 391,0.

Cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo

Etapla 1: 4-metilbencenosulfonato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, Etapa 4, sustituyendo (3-hidroxiciclobutil)acetoniitrilo por [3-(hidroximetil)-3-oxetanil]acetoniitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,41-7,39 (m, 2 H), 4,54-4,35 (m, 4 H), 4,31 (s, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2: Tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo (150 mg, 0,53 mmol) y tiocianato potásico (104 mg, 1,07 mmol) se agitó en etanol (10 ml). La reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

5 Etapa 3: Cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo

Se burbujeó gas de cloro a través de una solución de tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo (0,53 mmol, en bruto) en agua (10 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con metil *tert*-butil éter (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 18 %).

10 Ejemplo de referencia 6: *N*-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetanosulfonamida

Este compuesto se preparó usando cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6,70-6,69 (m, J = 4 Hz, 1 H), 4,93-4,91 (m, 1 H), 4,84-4,83 (m, 2 H), 4,63-4,59 (m, 2 H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 3,58-3,56 (m, 1 H), 3,47-3,45 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,79-2,77 (m, 2 H), 2,32-2,29 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₅O₃S; 351,136, encontrado (M + H⁺); 352,1.

Cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo

Etapa 1: Tiocianato de oxetan-3-ilmetilo

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, Etapa 2, sustituyendo 4-metilbencenosulfonato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo por 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (documento WO2012/117000A1) para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco. (100 %).

Etapa 2: Cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo

25 Este compuesto se preparó en forma en bruto (rendimiento del 25 %) siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, Etapa 3, sustituyendo tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo por tiocianato de oxetan-3-ilmetilo.

Ejemplo de referencia 7A y 7B: cis- y trans-3-(Cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanocarbonitrilo

30 Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis- y trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutanocarbonitrilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo (10:1 a 1:15) para proporcionar una mezcla (70 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color pardo claro (28 %). Después, los isómeros cis y trans se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). isómero cis (7A): 26 mg (10 %); tiempo de retención de SFC = 7,11 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13-7,13 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1 H), 3,91-3,87 (m, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,37-3,33 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,41-2,36 (m, 2 H), 2,26-2,21 (m, 2 H), 1,34 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,168, encontrado (M + H⁺); 389,1.

35 isómero trans (7B) 24 mg (10 %); tiempo de retención de SFC = 11,35 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,31 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 2,34-2,26 (m, 6 H), 1,33 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,168, encontrado (M + H⁺); 389,0.

La mezcla de cloruros de cis- y trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutanocarbonitrilo se preparó de la siguiente manera:

Etapa 1: 1-Metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo

45 A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (35,0 g, 373,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (450 ml, 1 M) a -78 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió yodometano (30 ml, 448 mmol) a la reacción. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (380 ml) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g, 50 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,90-4,89 (m, 2 H), 3,24-3,20 (m, 2 H), 2,67-2,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico

A una solución de 1-metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (10,0 g, 93,3 mmol) en agua (50 ml) y etanol (50 ml) se le añadió hidróxido potásico (25,6 g, 466,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida y la solución se enfrió por debajo de 10 °C, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,90 (s, 1 H), 4,88-4,85 (m, 2 H), 3,23-3,17 (m, 2 H), 2,53-2,41 (m, 2 H), 1,45 (s, 3 H).

Etapa 3: 1-Metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo

A una solución de ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico (6 g, 47,6 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (11,0 ml, 143 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron tres gotas de N,N-dimetilformamida a la solución. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se añadieron diclorometano (20 ml) y etanol (125 ml) al residuo. La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió agua (20 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85-4,83 (m, 2 H), 4,17-4,12 (m, 2 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,41 (s, 3 H), 1,27-1,23 (m, 3 H).

Etapa 4: (1-Metil-3-metilenociclobutil)metanol

Una mezcla de 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo (4,55 g, 29,5 mmol) hidruro de litio y aluminio (2,8 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió Na₂SO₄·10H₂O (3,7 g, 11,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,79-4,78 (m, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,53-2,48 (m, 2 H), 2,36-2,27 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H).

Etapa 5: 4-Metilbencenosulfonato de (1-metil-3-metilenociclobutil)metilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 4, Etapa 4, sustituyendo (3-hidroxiciclobutil)acetoniitrilo de (1-metil-3-metilenociclobutil)metanol. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,79-4,78 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,51-2,47 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,35-2,31 (m, 2 H), 1,15 (s, 3 H).

Etapa 6: (1-Metil-3-metilenociclobutil)acetoniitrilo

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-3-metilenociclobutil)metilo (2,5 g, 9,4 mmol), cianuro potásico (1,3 g, 19 mmol) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. Se añadieron agua (10 ml) y metil *terc*-butil éter (20 ml) a la mezcla y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 97 %) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,88-4,87 (m, 2 H), 2,62-2,54 (m, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Etapa 7: (1-Metil-3-oxociclobutil)acetoniitrilo

Se burbujeó gas ozono a través de una solución de (1-metil-3-metilenociclobutil)acetoniitrilo (1,08 g, 8,91 mmol) en diclorometano (30 ml) -78 °C durante 10 minutos. Después de purgarse la solución con gas nitrógeno, se añadió gota a gota dimetilsulfuro (10 ml) a la solución a -78 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título (920 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11-3,06 (m, 2 H), 2,96-2,91 (m, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 1,53 (s, 3 H).

Etapa 8: (3-Hidroxi-1-metilciclobutil)acetoniitrilo

A una solución de (1-metil-3-oxociclobutil)acetoniitrilo (400 mg, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió borohidruro sódico (246 mg, 6,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetona (2 ml) y después el disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,38-4,34 (m, 2 H), 2,46-2,27 (m, 4 H), 1,94-1,86 (m, 2 H), 1,33-1,12 (m, 3 H).

Etapas 9: 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 7, Etapa 5, sustituyendo (1-metil-3-metilenociclobutil)metanol por (3-hidroxi-1-metilciclobutil)acetoniitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (36 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,43-2,34 (m, 3 H), 2,26-2,21 (m, 1 H), 2,15-2,11 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Etapas 10: S-[3-(Cianometil)-3-metilciclobutil]etanotioato

Este compuesto se preparó en un rendimiento del 89 % (en bruto) siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, Etapa 5, sustituyendo 4-metilbenceno-sulfonato de 3-(cianometil)ciclobutilo por 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,12 (s, 1 H), 2,46-2,30 (m, 4 H), 2,19 (s, 2 H), 1,29 (s, 1 H), 1,26-1,24 (m, 1 H), 1,18-1,14 (m, 1 H), 1,13 (s, 3H).

Etapas 11: cloruro de 3-(cianometil)-3-metilciclobutananosulfonilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 4, Etapa 6, sustituyendo S-[3-(cianometil)-ciclobutil]etanotioato por S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil]etanotioato. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (90:10 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,45-4,38 (m, 1 H), 2,67-2,55 (m, 4 H), 2,46-2,40 (m, 2 H), 1,42-1,40 (m, 3 H).

Ejemplo de referencia 8: 4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}piridin-2-sulfonamida

Etapas 1: 2-(Benciltio)isonicotinonitrilo

Una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (8,36 g, 210,0 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (100 ml). Después se añadió gota a gota una solución de mercaptano bencilo (21,5 g, 173 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se formó una suspensión espesa durante la adición. Se añadió 4-ciano-2-cloropiridina (12,5 g, 90,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de inactivarse cuidadosamente con agua, la mezcla se repartió entre agua y éter dietílico. La capa de éter se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió heptano al residuo con sólidos que se formaron rápidamente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron para dar (33,02 g, 84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (d, 1 H), 7,25-7,46 (m, 6 H), 7,16-7,22 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₀N₂S; 226,056, encontrado (M + H⁺); 227,1.

Etapas 2: cloruro de 4-cianopiridin-2-sulfonilo

A una mezcla agitada mecánicamente de 2-(benciltio)isonicotinonitrilo (8,92 g, 39,4 mmol) en diclorometano (139 ml) y agua (31 ml) se le añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (22,5 ml, 278 mmol), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 3 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento continuo en un baño de hielo. Se añadió una suspensión de agua (50 ml) e hielo (20 g). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto.

Etapas 3: 4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida

Una solución de cloruro de 4-cianopiridin-2-sulfonilo (9,7 g, 47,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió a una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (8,0 g, 36,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (90 ml) a temperatura ambiente. Se añadió diisopropiletilamina (13 ml, 77 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se añadió agua para disolver los sólidos precipitados. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron cuatro veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos se añadió al residuo. Los sólidos se recogieron por filtración y después se disolvieron en diclorometano y una cantidad mínima de metanol. La solución resultante se pasó a través de un lecho de sílice eluyendo con una solución al 5 % de metanol en diclorometano. Los disolventes se evaporaron para proporcionar un sólido al que se añadió una solución al 10 % de metanol en diclorometano. La mezcla se agitó brevemente y después se dejó en reposo durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavó con diclorometano y se secaron para proporcionar el compuesto del título (5,58 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,62 (s a, 1 H), 9,02 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 6,59 (dd, 3,41 Hz, 1 H), 4,80-4,91 (m, 1 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,25-2,36 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₁₇N₇O₂S; 383,116, encontrado (M + H⁺); 384,1.

Ejemplo de referencia 9: 3-(1-Hidroxi-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-

il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

Etapa 1: 3-[[{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}amino)-sulfonyl]benzoato de metilo

5 A una suspensión de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (1,8 g, 8,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió en porciones trietilamina (6,7 ml, 49 mmol) a 0 °C. Se añadió 3-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (2,3 g, 9,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (3 % a 10 %) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 3-(Hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclo-butil}bencenosulfonamida

10 A una solución de 3-[[{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}amino)sulfonyl]benzoato de metilo (800 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,25 g, 6,7 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se agitó en tetrahidrofurano (50 ml) y se filtró de nuevo. El filtrado combinado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: 3-Formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}bencenosulfonamida

20 A una solución de 3-(hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) en cloroformo (50 ml) y metanol (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso (0,89 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con cloroformo (3 x 25 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (2 % a 8 %) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 60 %) en forma de un aceite.

Etapa 4: 3-(1-Hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

25 A una solución de 3-formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (260 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,8 ml, 5,4 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 5,44 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,32 (d, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₃N₅O₃S; 401,152, encontrado (M + H⁺); 402,2.

Etapa 5: 3-Acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}bencenosulfonamida

35 A una solución de 3-(1-hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (60 mg, 0,15 mmol) en cloroformo (30 ml) y metanol (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso (190 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con cloroformo (3 x 25 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,16 (m, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,81 (m, 3 H), 2,26 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₁N₅O₃S; 399,136, encontrado (M + H⁺); 400,1.

Etapa 6: 3-(1-Hidroxil-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

45 A una solución de 3-acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (240 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,4 ml, 7,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,67 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,24 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,44 (s, 6 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₀H₂₅N₅O₃S; 415,168, encontrado (M + H⁺); 416,0.

Ejemplo de referencia 10: 1-Ciclopropil-N-{trans-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

Este compuesto se sintetizó partiendo de [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamato de bencilo (Ejemplo de referencia

1, Etapa 1), siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo de referencia 1, Etapas 2 y 3 para obtener clorhidrato de trans-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina. Al clorhidrato resultante (60 mg, 0,28 mmol) en THF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (76 mg, 0,55 mmol), H₂O (5 ml) y cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (52 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg; 8 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,14 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,44-5,40 (m, 1 H), 4,07-4,06 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,01-2,99 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 2 H), 2,54-2,49 (m, 2 H), 1,15-1,13 (m, 1 H), 0,720-0,69 (m, 2 H), 0,42-0,41 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₅O₂S; 335,142, encontrado (M + H⁺); 336,1.

Ejemplo de referencia 11: *N-[(1S,3R)-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]propano-1-sulfonamida*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 10 sustituyendo [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamato de bencilo por (1S,3R)-N-bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina, clorhidrato de trans-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina por clorhidrato de (1R,3S)-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il-ciclopentano-1,3-diamina y cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 %). El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,08 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,27-5,23 (m, 1 H), 3,81-3,76 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,33-2,29 (m, 1 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,98-1,92 (m, 2 H), 1,82-1,75 (m, 4 H), 1,06 (t, 3 H), 0,42-0,41 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₃N₅O₂S; 337,157, encontrado (M + H⁺); 337,8. Se preparó (1S,3R)-N-bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina como sigue a continuación:

Etapas 1: *(1R,3S)-3-Aminociclopentil]carbamato de bencilo*

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml, 190 mmol) a una solución de *tert*-butil (1R,3S)-ciclopentano-1,3-diilbiscarbamato de bencilo (preparado como se describe en el documento WO2011/086053A1) (5,02 g, 15,0 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (6,70 g, en bruto)

Etapas 2: *[(1R,3S)-3-(Bencilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo*

Se añadió triacetoxihidrobórato sódico (4,38 g, 20,0 mmol) a una solución de [(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamato de bencilo (5,23 g, 15,0 mmol) y benzaldehído (1,7 ml, 16,0 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 21 horas y después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (75 ml) para hacer la solución básica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (100:0 a 88:12) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,47 g, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,31 (m, 5 H), 7,30-7,26 (m, 5 H), 5,07 (s, 2 H), 4,17-4,07 (m, 1 H), 3,76-3,68 (m, 2 H), 3,27-3,20 (m, 1 H), 2,02-1,51 (m, 6 H).

Etapas 3: *(1S,3R)-N-Bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina*

Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1,02 g, 26,9 mmol) a una solución de [(1R,3S)-3-(bencilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (3,47 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó secuencialmente con agua (1,0 ml), solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico (1,0 ml) y agua (3,0 ml). La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico. La mezcla se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y la solución acuosa se hizo básica (pH ~ 11) con hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (204 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,20 (m, 5 H), 3,74 (s, 2 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 3,08-3,02 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,09-2,03 (m, 1 H), 1,87-1,81 (m, 2 H), 1,67-1,54 (m, 2 H), 1,46-1,39 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₂₀N₂; 204,163, encontrado (M + H⁺); 205,1.

Ejemplo de referencia 12: *1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida*

Etapas 1: *[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]carbamato de bencilo*

Se mezclaron 4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15 g, 48,7 mmol) y [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (17,2 g, 63,5 mmol) con alcohol isopropílico (180 ml) y diisopropiletilamina (28 ml, 161 mmol). La suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (150 ml) y se secó en un horno a 50 °C para dar el compuesto del

título (23,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38-7,28 (m, 4 H), 7,26 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H).

Etapas 2: dibromhidrato de cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina

- 5 Se suspendió [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamatato de bencilo (15,2 g, 30,1 mmol) en acetato de etilo (45 ml) y ácido acético (45 ml). A la suspensión se le añadió lentamente una solución 4 M de HBr en ácido acético (45 ml, 180 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (450 ml) y se secaron a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (16 g; 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,97 (d, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,50 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₁N₅O₂S; 371,142, encontrado (M + H⁺); 372,1.

Etapas 3: {[{(3,3-Difluorociclobutil)metil}tio}metil}benceno

- 15 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (véase el documento WO2010/032200A1) (4 g, 14,5 mmol), imidotiocarbamatato de bencilo (3,53 g, 17,4 mmol), solución de hidróxido sódico (1,45 g, 36,2 mmol, disuelto en 16 ml de agua) y N,N-dimetilformamida (16 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se añadieron agua (40 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,2 g, 81 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,24 (m, 5 H), 5,71 (s, 2 H), 2,71-2,61 (m, 2 H), 2,57-2,55 (m, 2 H), 2,30-2,14 (m, 3 H).

Etapas 4: Cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonilo

- 25 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 8, Etapa 2, sustituyendo 2-(benciltio)isonicotinonitrilo por S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil]etanotioato para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88-3,86 (m, 2 H), 3,03-2,94 (m, 3 H), 2,61-2,49 (m, 2 H).

Etapas 5: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[cis-3-(metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metanosulfonamida

- 30 Una solución de cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonilo (2,5 g, 12,19 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una solución de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (3,25 g, 6,10 mmol) y trietilamina (3,08 g, 30,49 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 61 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₇F₂N₅O₄S₂; 539,147, encontrado (M + H⁺); 540,1.

Etapas 6: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)aminolciclobutil]metanosulfonamida

- 40 Una solución de 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonamida (2 g, 3,71 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (780 mg, 18,6 mmol) en etanol (40 ml) y agua (20 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. El etanol se evaporó y la capa acuosa restante se neutralizó a pH 7 con ácido clorhídrico y posteriormente se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,15 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 6,73-6,62 (m, 1 H), 4,95-4,88 (m, 1 H), 3,73-3,71 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,28-3,26 (m, 2 H), 2,87-2,78 (m, 4 H), 2,63-2,61 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 2 H), 2,35-2,28 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385,138, encontrado (M + H⁺); 386,1.

- 50 Los siguientes compuestos, Ejemplos de **referencia** 13-14, se prepararon a partir de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (Ejemplo de referencia 12, Etapa 2) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 12, Etapa 5, sustituyendo el cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonilo por cloruro de sulfonilo y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo de referencia 12, Etapa 6.

- 55 **Ejemplo de referencia 13:** 3,3-Difluoro-N-[cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]ciclobutanosulfonamida

Este compuesto se preparó usando cloruro de 3,3-difluorociclobutanosulfonilo usando el procedimiento en la Publicación PCT n.º WO2011/068881. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (80:20 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,01-2,93 (m, 4 H), 2,78-2,76 (m, 2 H), 2,32-2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 371,123, encontrado (M + H⁺); 372,1.

Ejemplo de referencia 14: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

Este compuesto se preparó en forma de un sólido de color blanco usando cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (73 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,64 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,12-7,19 (m, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 4,84-4,97 (m, 1 H), 3,54-3,70 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,93 (d, 2 H), 2,55-2,66 (m, 2 H), 2,29-2,22 (m, 2 H), 0,96-1,09 (m, 1 H), 0,53-0,64 (m, 2 H), 0,29-0,39 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 335,142, encontrado (M + H⁺); 336,0.

Ejemplo de referencia 15: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida

Etapas 1: 3-({[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}amino)sulfonil}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (7,0 g, 18,8 mmol) se convirtió en base libre agitándose con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico en exceso durante 3 minutos y después se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La base libre restante se recogió en diclorometano (200 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (13 ml, 94 mmol) y 3-(clorosulfonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla en bruto se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se cristalizó usando una mezcla de diclorometano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,61 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,19 (s, 1 H), 7,92-8,01 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 4,76-4,65 (m, 1 H), 4,18 (s a, 2 H), 3,99-4,10 (m, 3 H), 3,66-3,78 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,64-2,78 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₃₄N₆O₆S₂; 590,198, encontrado (M + H⁺); 591,45.

Etapas 2: N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida

Se añadió cloruro de acetilo (0,20 ml, 2,8 mmol) a una solución de 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}amino)sulfonil}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,64 g, 2,78 mmol) en diclorometano anhidro (18 ml) y metanol (7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se recogió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₆N₆O₄S₂; 490,146, encontrado (M + H⁺); 491,0.

Etapas 3: 1-Ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida

Se combinaron N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida (810 mg, 1,65 mmol), metanol (10 ml), tamices moleculares y [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (0,53 ml, 2,64 mmol) se combinaron en un recipiente de reacción herméticamente sellable. El recipiente se purgó con nitrógeno y se añadió ácido acético (1,28 ml, 8,26 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y después se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (273 mg, 4,13 mmol). El recipiente se volvió a cerrar herméticamente y se calentó lentamente hasta 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla en bruto se filtró sobre un lecho de Celite, aclarándose con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (576 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,23 (s, 1 H), 7,95-8,05 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 4,69-4,83 (m, 1 H), 3,94-4,09 (m, 1 H), 3,65-3,75 (m, 3 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,67-2,79 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,15-2,29 (m, 2 H), 2,02-2,15 (m, 1 H), 0,43-0,51 (m, 2 H), 0,29-0,39 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₃₀N₆O₄S₂; 530,177, encontrado (M + H⁺); 531,0.

Etapas 4: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida

Una solución de carbonato de cesio (976 mg, 3,0 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución de 1-ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-3-sulfonamida (530 mg,

1,0 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de que se retirara el disolvente, se recogió el material restante en agua y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (96:4; 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido en bruto se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,10 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,88-4,80 (m, 1 H), 4,03-3,96 (m, 1 H), 3,73-3,65 (m, 3 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 2,08-2,03 (m, 1 H), 0,46-0,41 (m, 2 H), 0,34-0,31 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₄N₆O₂S; 376,168, encontrado (M + H⁺); 377,0.

Ejemplo de referencia 16: *N*-(Ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida

Etapas 1: *N*-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (1,76 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoetanol (1,43 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (11,0 g, 20,6 mmol) y trietilamina (10,42 g, 103,2 mmol) en diclorometano seco (80 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2 x 800 ml) y salmuera (500 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,5 g, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,45-4,41 (m, 2 H), 4,06-4,02 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,72-2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H); 2,30-3,27 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₄N₆O₆S₂; 520,120, encontrado (M + H⁺); 521,4.

Etapas 2: *N*-(Ciclopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida

Una solución de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (150 mg, 0,29 mmol), ciclopropanometilamina (51 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (116 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 15 minutos a 100 °C usando calentamiento con microondas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (146 mg, rendimiento en bruto del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₂H₂₈N₆O₄S₂; 504,161, encontrado (M + H⁺); 505,2.

Etapas 3: *N*-(Ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida

Una solución de N-(ciclopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida (146 mg, 0,29 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (48 mg, 1,15 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 4,90-4,86 (m, 1 H), 3,63-3,59 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,85-2,83 (m, 2 H), 2,78-2,71 (m, 2 H), 2,33-2,26 (m, 2 H), 1,05-1,03 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H); 0,30-0,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₆O₂S; 350,152, encontrado (M + H⁺); 351,2.

Los siguientes compuestos, Ejemplos de referencia 17-18, se prepararon a partir de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (Ejemplo de referencia 16, Etapa 1) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 16, Etapa 2, sustituyendo ciclopropanometilamina por la amina indicada y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo de referencia 16, Etapa 3.

Ejemplo de referencia 17A y 17B: (R)- y (S)-3-Ciano-N-[cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]pirrolidin-1-sulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando clorhidrato de pirrolidin-3-carbonitrilo racémico. La mezcla racémica en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar un sólido de color blanco (60 mg, 52 % en 2 etapas). Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos.

Enantiómero A (17A): 24 mg (21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,65-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,50 (m, 2 H), 3,48-3,44 (m, 2 H), 3,405 (s, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,42-2,20 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375,148, encontrado (M + H⁺); 376,1. Tiempo de retención HPLC quiral = 5,97 minutos.

Enantiómero B (17B): 25 mg (21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,65-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,50 (m, 2 H), 3,48-3,44 (m, 2 H), 3,405 (s, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,42-2,20 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375,148, encontrado (M + H⁺); 376,1. Tiempo de retención HPLC quiral = 5,16 minutos.

Ejemplo de referencia 18: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida

Este compuesto se preparó usando clorhidrato de 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (24 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,08 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,87-4,86 (m, 1 H), 4,42-4,41 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,71-3,67 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,68-2,61 (m, 2 H), 2,27-2,22 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₈O₂S; 402,159, encontrado (M + H⁺); 403,2 y (M + Na); 425,1.

Ejemplo de referencia 19: N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida

Etapas 1: N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida

Una mezcla de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (208 mg, 0,40 mmol), 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (50 mg, 0,50 mmol), trietilamina (220 µl, 1,58 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se calentó en un vial de microondas de 20 ml en un reactor de microondas durante 1 hora a 120 °C. Se evaporó el exceso de disolvente y el aceite resultante se recogió en diclorometano. La solución se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. El material en bruto se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un aceite. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0:100 a 5:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma (82 mg, 30 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,38 (s, 1 H), 8,04 (d, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,78-4,69 (m, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,58 (d, 3 H), 3,26-3,17 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,83-2,75 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,18-2,11 (m, 2 H), 2,04 (d, 1 H), 1,18 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₈N₆O₅S₂; 532,156, encontrado (M + H⁺); 533.

Etapas 2: N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)aminolciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida

Se añadió N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida (229 mg, 0,43 mmol) a una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (6,5 ml, 6,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró y el material restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol en acetato de etilo (1:9). Se aisló un aceite de color amarillo que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y heptano para dar un sólido de color amarillo. El sólido se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este se trituró con éter dietílico y después con alcohol isopropílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 9 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,62 (d, 2 H), 3,86-8,84 (m, 1 H), 3,66 (t, 1 H), 3,56-3,49 (m, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 2,75-2,70 (m, 2 H), 2,32-2,24 (m, 2 H), 2,05-2,03 (d, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₂N₆O₃S; 378,147, encontrado (M + H⁺); 379,5.

Los siguientes compuestos, Ejemplos de referencia 20-24, se prepararon a partir de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (Ejemplo de referencia 16, Etapa 1) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 16, Etapa 2, sustituyendo ciclopropanometilamina por la amina indicada y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo de referencia 19, Etapa 2.

Ejemplo de referencia 20: 3-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}azetidina-1-sulfonamida

Este compuesto se preparó usando azetidina-3-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₁₉N₇O₂S; 361,132, encontrado (M + H⁺); 362,1.

Ejemplo de referencia 21: N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-sulfonamida

Este compuesto se preparó usando 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). El material aislado se trituró con éter dietílico y después con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 % en 2 etapas). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,09 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,12-7,05 (m, 1 H), 6,71-6,60 (m, 1 H), 6,22-6,08 (m, 1 H), 4,92-4,73 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,90-2,65 (m, 5 H), 2,38-2,19 (m, 2 H), 2,09-1,90 (m, 2 H) y 1,83-1,65 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₆N₈O₂S; 430,190, encontrado (M + H⁺); 431,1.

Ejemplo de referencia 22: *N*-(2-Cianoetil)-*N*-metil-*N'*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}sulfamida

Este compuesto se preparó usando 3-metilaminopropionitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título (7 % en 2 etapas). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₇O₂S; 363,148, encontrado (M + H⁺); 364,0.

Ejemplos de referencia 23 y 27: (1*S*,5*S*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida y (1*R*,5*R*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)aminolciclobutil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo racémico. El compuesto racémico en bruto se purificó en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 21 % en 2 etapas) por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (30:1 a 5:1). Los enantiómeros del título se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos.

Enantiómero 23: 41 mg (9 %); tiempo de retención de SFC = 4,28 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 3,36 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 1,32 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₇O₂S; 387,148, encontrado (M + H⁺); 388,1. Enantiómero 27: 40 mg (9 %); tiempo de retención SFC = 4,84 minutos RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 3,36 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 1,32 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₇O₂S; 387,148, encontrado (M + H⁺); 388,1. Se preparó 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo racémico como sigue a continuación.

Etapas 1: *rac*-1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (6,5 g, 15,2 mmol) a una solución de *terc*-butil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (Synlett 2009, 921) (2,5 g, 11,7 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (60 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de sulfito sódico, bicarbonato sódico saturado (30 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,01 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,68 (t, 1H), 3,59 (dd, 1 H), 3,50-3,36 (m, 1 H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,63 (t, 1H), 1,43 (s, 9 H), 1,19-1,06 (m, 1 H).

Etapas 2: *terc*-butil-1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico

Se añadieron carbonato potásico (3,89 g, 28,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (671 mg, 9,7 mmol) a una solución de 1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,7 g, 8,05 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0:100 a 83:17) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,6 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (s, 1 H), 3,74-3,55 (m, 3 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 1,74-1,72 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,10 (t, 1 H), 0,86-0,83 (m, 1 H).

Etapas 3: *terc*-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico

A una solución de *terc*-butil-1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (925 mg, 4,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió *N*-(trietilamonio sulfonil)carbamato de metilo (2,92 g, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (570 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H).

Etapas 4: 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo racémico

Una solución de *terc*-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 100 %) en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo de referencia 24: 3-ciano-*N*-{*trans*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}pirrolidin-1-sulfonamida racémica

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 10, sustituyendo cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo por cloruro de 3-cianopirrolidin-1-sulfonilo. El producto en bruto se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1 H), 4,00-3,64 (m, 1 H), 3,62-3,52 (m, 1 H), 3,51-3,47 (m, 2 H), 3,45-3,39 (m, 2 H), 3,369 (s, 3 H), 2,78-2,70 (m, 2 H),

2,53-2,47 (m, 2 H); 2,39-2,36 (m, 1 H); 2,27-2,24 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{21}N_7O_2S$; 375,148, encontrado ($M + H^+$); 375,9.

Cloruro de 3-cianopirrolidin-1-sulfonilo racémico

Una solución de pirrolidin-3-carbonitrilo racémico (53 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (101 g, 1 mmol) en diclorometano seco (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de sulfurilo (64,8 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (68 mg, en bruto).

Ejemplo de referencia 25: *N-(cis-3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapas 1: 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de cis/trans-etilo

A una solución de una mezcla de clorhidrato de 3-aminociclobutanocarboxilato de cis- y trans-etilo (cis/trans = 10:1) (documento WO2009/60278) (10 g, 55,7 mmol) y trietilamina (19,4 ml, 139,1 mmol) en diclorometano (370 ml) a 0°C se le añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (15,8 g, 72,3 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 3:1) para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido de color blanco (19 g, 92 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,77 (s, 1 H), 4,13 (c, 3 H), 2,68-2,82 (m, 1 H), 2,60 (d, 2 H), 1,99-2,17 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H).

Etapas 2: cis/trans-[3-(Metilamino)ciclobutil]metanol

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (9,14 g, 240,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de cis/trans-etilo (cis/trans = 10:1) (11,7 g, 48,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (170 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (1,5 l) y después se enfrió hasta $0-5^\circ\text{C}$. Se añadieron pequeñas porciones de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ hasta que el desprendimiento de gas hubo cesado. La mezcla se filtró para retirar los sólidos, que se lavaron con más tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado se concentró a sequedad proporcionando la mezcla del título (cis/trans = 10:1) en forma de un aceite (10 g, >100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,58 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 3,06-3,17 (m, 1 H), 2,34-2,43 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,48 - 1,57 (m, 2 H).

Etapas 3: cis/trans-[3-(Metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metanol

Se añadieron yoduro potásico (173 mg) y trietilamina (13 ml, 93,8 mmol) a una solución de cis/trans-[3-(metilamino)ciclobutil]metanol (6,0 g, 52,1 mmol) en acetona (250 ml). Después, se añadió 4-Cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14,4 g, 46,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (500 ml). La solución se lavó secuencialmente con agua (300 ml), ácido cítrico acuoso al 2 % (300 ml) y salmuera (300 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la solución se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido claro (15,3 g, 85 %). Una porción (5,0 g) de la mezcla del cis/trans-[3-(metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-ciclobutil]metanol se separó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak-AD: isómero cis, 4,6 g: RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,20 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,83 (d, 2 H), 4,99-4,95 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,34-2,28 (m, 2 H), 2,24-2,19 (m, 1 H), 2,11-2,03 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3S$: 386,14, encontrado ($M + H^+$): 387,3

isómero trans, 0,4 g: RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2 H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3S$: 386,14, encontrado ($M + H^+$): 387,3

Etapas 4: 4-Metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metilo

A una solución de cis-[3-(metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metanol (20 g, 51,8 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (12,6 g, 103,6 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0°C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (14,8 g, 77,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se lavó con agua (500 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (23 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$: 540,150, encontrado ($M + H^+$): 541,3.

Etapas 5: *S-[(cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil}etanotioato*

A una solución de tioacetato potásico (678 mg, 5,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-metilbencenosulfonato de [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo (2,0 g, 3,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 50-55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndose en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Después de secarse sobre Na₂SO₄ la solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H) 3,22 (s, 3H) 3,02-3,00 (m, 2H) 2,45-2,44 (m, 2H), 2,47 (m, 3H) 2,22 (m, 3H) 2,21-2,24 (m, 1H) 1,92-1,87 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₄N₄O₃S₂: 444,129, encontrado (M + H⁺): 445,1.

Etapas 6: *Ácido [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico*

A una solución de S-[(cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil}etanotioato (580 mg, 1,31 mmol), en ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,7 ml, 6,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en una solución acuosa al 33 % de bisulfato sódico (1,12 ml) y después, se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió una solución acuosa al 33 % de hidróxido sódico (1,8 ml) para ajustar el pH a 5. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío a aproximadamente 60 °C para proporcionar el compuesto del título (634 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₅S₂: 450,103, encontrado (M + H⁺): 451,3.

Etapas 7: *Cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo*

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,3 ml, 3,33 mmol) durante 5 minutos a una solución de ácido cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico (150 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. Se añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida a la solución, que se calentó entonces a 75 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con diclorometano anhidro (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título en bruto (170 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S₂: 468,069, encontrado (M + H⁺): 469,2.

Etapas 8: *N-(cis-3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil}ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una mezcla de 4,4-difluoropiperidina (77 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (97 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo (150 mg, 0,320 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (80 ml). La solución se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (134 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₂₉F₂N₅O₄S₂: 553,651, encontrado (M + H⁺): 554,3.

Etapas 9: *N-(cis-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil}ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Se combinaron N-(cis-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil}ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (134 mg, 0,24 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (51 mg, 1,21 mmol) en una mezcla de etanol (14 ml) y agua (7 ml) y después se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 32,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₃F₂N₅O₂S: 399,154, encontrado (M + H⁺): 400,3.

Ejemplos de referencia 26 a 29. Los siguientes compuestos se fabricaron partiendo de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo (Ejemplo de referencia 25, Etapa 7), de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 25, Etapa 8 (sulfonilación) y Etapa 9 (desprotección), sustituyendo 4,4-difluoropiperidina por la amina apropiada en la Etapa 8.

Ejemplo de referencia 26: *1-[(cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)-metil}sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol*

El compuesto del título (31 mg) se preparó usando 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol en la etapa de sulfonilación y se

desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 25, Etapa 9. El compuesto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (20:1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄F₃N₅O₃S; 447,155, encontrado (M + H⁺); 448,3.

Ejemplos de referencia 28 y 29: (3R) y (3S)-1-[(*cis*-3-[Metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]pirrolidin-3-carbonitrilo

Los compuestos del título (330 mg en total) se prepararon usando pirrolidin-3-carbonitrilo enriquecido como una mezcla escalonada 80:20 de los enantiómeros (3R)-pirrolidin-3-carbonitrilo y (3S)-pirrolidin-3-carbonitrilo enantiómeros en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 19, Etapa 2. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 1:10). CL/EM m/z=375,2 (M+1). Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa: 3R-enantiómero (28): 178 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,15, encontrado (M + H⁺); 375,2. Tiempo de retención HPLC quiral = 2,65 minutos enantiómero 3S (29): 31 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,15, encontrado (M + H⁺); 375,2 tiempo de retención HPLC quiral = 2,53 minutos

Ejemplo de referencia 30: N-{*cis*-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapa 1: N-{*cis*-3-[(Butiltio)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metilo del Ejemplo de referencia 25, Etapa 4 (23 g, 42,6 mmol) se agitó en N-metilpirrolidina (100 ml). Después, se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (12,8 g, 85,2 mmol) y 1-butanotiol (7,8 g, 85,2 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 91 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₄N₄S; 304,172, encontrado (M + H⁺); 305,3.

Etapa 2: N-{*cis*-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió N-{*cis*-3-[(butiltio)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (12 g, 39,5 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml), etanol (200 ml) y agua (200 ml). Se añadió peroxomonosulfato potásico (48,6 g, 79,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró; los sólidos se lavaron con una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El filtrado se trató con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió para ajustar el pH a ~7. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 800 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título (11,4 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₄N₄O₂S; 336,162, encontrado (M + H⁺); 337,3

Ejemplo de referencia 31: N-Metil-N-(*trans*-3-[(propilsulfonil)metil]ciclobutil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Los compuestos del título se fabricaron como una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (50 mg) partiendo de 4-metilbenceno sulfonato de *cis* y *trans*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil (*cis*/*trans* = 10:1) (Ejemplo de referencia 25, Etapa 4), de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo de referencia 30, Etapas 1 y 2, usando propano-1-tiol en lugar de butano-1-tiol en la Etapa 2. La mezcla de isómeros *cis* y *trans* se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa eluyendo con gradiente de agua y acetonitrilo (95:5 a 5:95). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2

Después, los isómeros *cis* y *trans* se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa.

isómero *trans* (31), 12 mg: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2

isómero *cis*, 36 mg: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 3H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2

Ejemplo de referencia 32: *N-(cis-3-[(2-Ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapas 1: *N-(cis-3-[(2-Ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

- 5 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de S-[(cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metil]etanotioato, Ejemplo de referencia 25, Etapa 5 (190 mg, 0,43 mmol) y carbonato potásico (129 mg, 0,94 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C durante 2 minutos. Después, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropiletilo (159 mg, 1,53 mmol) y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (30 ml) y agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando acetato de etilo-éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 31 %). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_2S_2$; 470,18, encontrado (M + H⁺); 471,1

15 Etapas 2: *N-(cis-3-[(2-Ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

- La mezcla de *N-(cis-3-[(2-ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina* (24 mg, 0,051 mmol) y peroxomonosulfato potásico (49 mg, 0,079 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml), agua (0,6 ml) y etanol (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bisulfito sódico acuoso, seguido de diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$; 502,17, encontrado (M + H⁺); 503,3

Etapas 3: *N-(cis-3-[(2-Ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

- 25 La mezcla de *N-(cis-3-[(2-ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina* (49 mg, 0,097 mmol) e hidróxido de litio (30 mg, 1,3 mmol) en agua (5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió diclorometano (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y un gradiente de acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título (14 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 6,70 (d, 2 H), 5,12-5,09 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,34-3,33 (m, 2 H), 3,20-3,17 (m, 2 H), 2,64-2,61 (m, 3 H), 2,26-2,22 (m, 2 H), 1,75-1,69 (m, 2 H), 0,89-0,86 (m, 2 H), 0,56-0,52 (m, 2 H), 0,18-0,17 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{24}N_4O_2S$; 348,16, encontrado (M + H⁺); 349,1

35 **Ejemplo de referencia 33:** *N-[cis-3-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]sulfonil]-metilciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapas 1: *N-[cis-3-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]sulfonil]-metilciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

- 40 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de S-[(cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metil]etanotioato, Ejemplo de referencia 25, Etapa 5 (250 mg, 0,56 mmol) y carbonato potásico (194 mg, 1,41 mmol) en metanol (100 ml) durante dos minutos a 0 °C seguido de la adición de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (preparado como se describe en el documento WO2004/032834) (310 mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (270 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}F_2N_4S$; 352,15, encontrado (M + H⁺); 353,2

Etapas 2: *N-[cis-3-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]sulfonil]-metilciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

- 45 La mezcla de *N-[cis-3-[(3,3-difluorociclobutil)metil]sulfonil]-metilciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina* (45 mg, 0,13 mmol) y peroxomonosulfato potásico (157 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), agua (10 ml) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió bisulfito sódico acuoso, seguido de diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente agua-acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,29 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,39-3,33 (m, 4 H), 2,84 (m, 1 H), 2,76-2,71 (m, 4 H), 2,53 (m, 2 H), 2,37-2,34 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$; 384,14, encontrado (M + H⁺); 385,1.

55 **Ejemplos de referencia 34A y 34B:** (1R, 3R) y (1S, 3S)-[*cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]ciclopentanocarbonitrilo*

El compuesto del título mezcla de (1R, 3R) y (1S, 3S)-3-[[[cis-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]-metil]sulfonil]ciclopentano-carbonitrilo se preparó a partir de S-[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etanotioato, Ejemplo de referencia 25, Etapa 5, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 30, etapas 1 y 2.

- 5 El compuesto del título (180 mg) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa usando una columna Chiralpak AS:

(1R, 3R) enantiómero 34A: 60 mg, RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13-7,12 (d, 1 H), 6,70-6,69 (d, 1 H), 5,17-5,11 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 5 H), 3,15-3,11 (m, 1 H), 2,63-2,53 (m, 4 H), 2,37-2,13 (m, 6 H), 2,03-1,91 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, encontrado (M + H⁺); 374,1 (1S, 3S) enantiómero 34B: 27 mg, CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, encontrado (M + H⁺); 374,1

El intermedio 4-metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo usado en la etapa 1 se preparó como se muestra a continuación:

4-Metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo

- 15 Se añadieron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (6,9 g, 36 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (100 mg) a una solución del compuesto 3-hidroxyciclopentano-carbonitrilo (J. Org. Chem. 2007, 72, 7423) (2 g, 18 mmol) y trietilamina (5,5 g, 54 mmol) en diclorometano (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,5 g, rendimiento del 11 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₅NO₃S; 265,08, encontrado (M + 23); 287,9.

Ejemplo de referencia 35: N-metil-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina racémica

- 25 Etapa 1: 3-[[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

La solución de 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo del Ejemplo de referencia 25, Etapa 4 (2 g, 3,7 mmol) se agitó en N-metilpirrolidina (40 ml). Después, se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (1,13 g, 7,4 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3-mercaptopirrolidin-1-carboxílico (1,13 g, 5,6 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 118 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₈H₃₇N₅O₄S₂; 571,23, encontrado (M + H⁺): 572,1.

- 35 Etapa 2: N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[(pirrolidin-3-il)sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 3-[[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 4,5 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió una solución 3 M de ácido clorhídrico en metanol (40 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 85:15) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,21 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,29 (s, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,21-3,17 (m, 1 H), 3,04-3,96 (m, 1 H), 2,92-2,9 (m, 1 H), 2,72-2,01 (m, 3 H), 2,50-2,43 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,29-2,15 (m, 2 H), 2,03-2,01 (m, 2 H), 1,98-1,65 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₉N₅O₂S₂; 471,18, encontrado (M + 23): 494.

Etapa 3: N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[(pirrolidin-3-il)sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (472 mg, 1 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió acetona (174 mg, 3 mmol), tamices moleculares de 4 Å (40 mg) y cianoborohidruro sódico (189 mg, 3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con diclorometano (70 ml) y agua (70 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₃₅N₅O₂S₂; 513,22, encontrado (M + H⁺); 514,1.

- 55 Etapa 4: N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-amina

La mezcla de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-({1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il}sulfonil)metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,0 mmol) y peroxomonosulfato potásico (1,23 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), agua (10 ml) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (420 mg, 90 %). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{26}H_{35}N_5O_4S_2$; 545,21, encontrado (M + H⁺): 546,3.

Etapas 5: N-Metil-N-[cis-3-({1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il}sulfonil)metil]-ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

La mezcla de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-({1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il}sulfonil)metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (330 mg, 0,6 mmol) e hidróxido de litio (126 mg, 3 mmol) en una mezcla de agua (5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título (89 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H) 3,05-3,22 (m, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,58-2,77 (m, 4 H), 2,50 (m, 1 H), 2,19-2,34 (m, 2 H), 2,06-2,19 (m, 2 H), 1,12 (d, 6 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{19}H_{29}N_5O_2S$; 391,20, encontrado (M + H⁺): 392,3

Ejemplo de referencia 36: N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapas 1: N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 3-cloro-4-fluorotiofenol (93 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso al 50 % (44 mg, 0,55 mmol) y etanol (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo del Ejemplo de referencia 25, Etapa 4 (200 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla combinada se calentó a 40 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por columna de sílice eluyendo con un gradiente de heptanos y acetato de etilo (90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 49,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,97-5,07 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,89 (s, 1 H), 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,19-2,30 (m, 2 H).

Etapas 2: N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de N-(cis-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (75 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoico (107 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y amoníaco 2 M en metanol (80:20) para obtener el compuesto del título (48 mg, 59,2 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,31 (s, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,81-7,83 (m, 1 H) 7,37-7,27 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,18-5,10 (m, 1 H), 4,15-4,09 (m, 1 H), 3,32 (m, 5 H), 2,59-2,54 (m, 2 H), 2,44-2,42 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2S$; 408,08, encontrado (M + H⁺): 409

Ejemplo de referencia 37: 2-[(cis-3-[Metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil] sulfonil]piridin-4-carbonitrilo

Etapas 1: 2-[(cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo

Se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (24,6 g, 161 mmol) y 2-mercapto-isonicotinonitrilo (16,1 g, 118 mmol) a una solución de metanosulfonato de [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo (50 g, 110 mmol) en N-metilpirrolidina (250 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió 2-mercaptoisonicotinonitrilo adicional (8,1 g, 59 mmol) para conducir la reacción a la finalización. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C y después la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (45,8 g, 82,8 %). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_2S_2$; 504,14, encontrado (M + H⁺): 505,1

Etapas 2: 2-[(cis-3-[Metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo

A una solución de 2-[(cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo (45,3 g, 89,8 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se le añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (269 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua gota a gota durante 45 minutos. Los

sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla de tetrahidrofurano al 20 % (33 ml) y agua (97 ml). La torta húmeda se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (25 g, 79 %). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{18}H_{18}N_6S_2$; 350,13, encontrado ($M + H^+$); 351,1

Etapas 3: 2-[[*cis*-3-[Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitrilo

- 5 Se añadió lentamente peroxomonosulfato potásico (236,8 g, 385,2 mmol) a una mezcla de 2-[[*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-metil)sulfonil]piridin-4-carbonitrilo (22,5 g, 64,2 mmol) en metanol (337 ml) y agua (56 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 3 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió usando una solución acuosa al 10 % de bisulfato sódico (40 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico hasta que el pH fue de 4 a 5. El material se filtró y se aclaró con agua. La torta del filtro húmeda se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido de color blanquecino. Este material se recogió en tetrahidrofurano (50 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el sólido, que se secó al vacío a 40 °C hasta el compuesto del título en forma de un polvo de color castaño claro (17,3 g, 70,46 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,97 (s, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,13-5,08 (m, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,54-2,48 (m, 3 H), 2,09-2,07 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{18}H_{18}N_6O_2S_2$; 382,12, encontrado ($M + H^+$); 383,1.

Ejemplo de referencia 38. 2-Metil-N-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida

Etapas 1: 2-Metil-N-{*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino}ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida

- 20 Se añadió trietilamina (62,0 g, 0,613 mol) a una solución de clorhidrato de *cis*-N-metil-N-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (22,2 g, 0,102 mol) en diclorometano (250 ml). Se añadió cloruro de 2-metiltiazol-5-sulfonilo (28,0 g, 0,142 mol) en diclorometano (250 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente a la mezcla de reacción. Después de 1,5 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en 4:1 de acetato de etilo:diclorometano (400 ml). La solución se filtró a través de un lecho de sílice de 40 g, aclarándose con acetato de etilo (800 ml) y diclorometano (100 ml). El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar un sólido (59 g). El sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo de 1:1 de diclorometano:acetato de etilo a acetato de etilo puro para dar el compuesto del título (44,4 g, 81 %); m/z (CI) 533 [$M+H$] $^+$.

Etapas 2: 2-Metil-N-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida

- 30 Se añadió hidróxido de litio (12,1 g, 0,505 mol) en agua (290 ml) a 2-metil-N-{*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino}ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida (43,8 g, 82,2 mmol) en alcohol isopropílico (435 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró aclarando con agua (145 ml). El filtrado del pH se ajustó a 6-7 usando ácido clorhídrico acuoso 6 M. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (370 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. El disolvente se recogió por filtración, se lavó con agua fría (150 ml), después se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título (25,0 g, 80 %); RMN 1H (DMSO- d_6): δ 11,66-11,71 (1 H), 8,44-8,47 (1 H), 8,11-8,08 (2 H), 7,16-7,17 (1 H), 6,63-6,65 (1 H), 4,86-4,94 (1 H), 3,58-3,68 (1 H), 3,22 (3 H), 2,74 (3 H), 2,40-2,46 (2 H), 2,10-2,18 (2 H). m/z (CI) 379 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo de referencia 39: N-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida

- 40 **Etapas 1:** [*cis*-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo y [*trans*-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo.

- Una solución al 33 % de metilamina (1000 ml, 9,13 mol) en etanol absoluto se añadió a una mezcla de (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo (documentos WO2012/75381 y WO2012/09678) (200 g, 0,913 mol) y ácido acético (88 ml) agitándose en etanol (1000 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió en porciones borohidruro de litio (41 g, 2,05 mol) a la mezcla de reacción a -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se concentró al vacío para retirar etanol. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 2, se lavó con acetato de etilo (2 x 1000 ml), se basificó con hidróxido sódico al 10 % a pH 9-10 y después se extrajo con diclorometano (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto en forma de un líquido de color pardo pálido. Este se disolvió en diclorometano (400 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (300 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido restante se volvió a cristalizar se recristalizó en una mezcla de metanol y metil *terc*-butil éter para proporcionar el isómero *cis* en forma de un sólido de color blanco (111,09 g, 52 %). RMN 1H : (400 MHz, D_2O): δ 7,33-7,38 (m, 5H); 5,02 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,89-3,41 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,03-2,05 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2$; 234,137, encontrado ($M + H^+$); 235,1.

El isómero trans se aisló de las aguas madre usando cromatografía de fluidos supercríticos.

Etapas 2: *{cis-3-[(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino]-ciclobutil}carbamato de bencilo*

A una solución de carbonato potásico (20,47 g, 148 mmol) en agua (180 ml) se le añadió [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (13,57 g, 50,2 mmol), seguido de 2,4-dicloro-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidina (9,0 g, 47,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla se filtró para recoger el sólido. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 89,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,81 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,38 (m, 5 H), 7,16 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,53 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₀ClN₅O₂; 385,131, encontrado (M + H⁺); 386,1.

Etapas 3: *clorhidrato de cis-N-Metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina*

Una mezcla de {cis-3-[(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)-amino]ciclobutil}carbamato (13,0 g, 34,0 mmol), Pd(OH)₂ (40,3 g, 40,8 mmol) y ciclohexeno (72,5 ml, 0,71 mol) en etanol (300 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite™ y el lecho se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,8 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,68 (a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (a, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,08 (m, 1 H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₁H₁₅N₅; 217,133, encontrado (M + H⁺); 218,1.

Etapas 4: *N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida*

A una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (141 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano) (1,4 ml, 1,375 mmol) y clorotrimetilsilano (108 mg, 1,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y entonces se añadió lentamente cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo (109 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color castaño. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (130 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,15 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,10-7,09 (m, 2H), 6,62 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,26 (s, 4 H), 2,55-2,47 (m, 2 H), 2,17-2,30 (m, 2 H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₁₇N₇O₃S; 399,43, encontrado (M + H⁺); 400,9.

Los siguientes compuestos, Ejemplos de referencia 40-45, se prepararon a partir de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (Ejemplo de referencia 39, Etapa 3) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 39, Etapa 4, sustituyendo cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo por el cloruro de sulfonilo indicado

Ejemplo de referencia 40: *1-(3-Metiloxetan-3-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida*

Este compuesto se preparó usando cloruro de (3-metiloxetan-3-il)metanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,65 (s a, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,07 - 7,28 (m, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 4,82 - 5,05 (m, 1 H), 4,59 (d, 2 H), 4,20 (d, 2 H), 3,55 - 3,71 (m, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,15 - 2,34 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₃N₅O₃S; 365,46, encontrado (M + H⁺); 366,2.

Ejemplos de referencia 41A (1S,2S) y 41B (1R,2R): *trans-2-(cianometil)-N-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclo-butyl)ciclopropanosulfonamida racémica (cis), (trans)*

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de trans-2-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4 il)amino]ciclobutil}ciclopropano sulfonamida racémica. La mezcla en bruto de isómeros trans racémicos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y metanol (90:10) para proporcionar una mezcla (215 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (58 %). Los isómeros trans se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col Chiral Pak IC, 21 x 250 mm, 65/35 CO₂/metanol con 0,2 % de isopropil amina, 65 ml/min). La estereoquímica absoluta de los isómeros trans se asignó arbitrariamente.

(1S,2S)-2-(Cianometil)-N-((1s,3R)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopropano-1-sulfonamida

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero trans: 35 mg (9,5 %); tiempo de retención de SFC = 4,99 minutos; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s a, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 4,93-4,89 (m, 1 H), 3,63-3,60 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,51 - 2,72 (m, 4 H), 2,16 - 2,34

(m, 2 H), 1,55 - 1,72 (m, 1 H), 1,10 - 1,21 (m, 2 H), 1,02 (dt, 1 H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{20}N_6O_2S$; 360,44, encontrado (M + H); 361,1

(1R,2R)-2-(Cianometil)-N-((1s,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopropano-1-sulfonamida

5 El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero trans: 32 mg (8,7 %); tiempo de retención de SFC = 5,38 minutos; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (a, s, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 4,93-4,89 (m, 1 H), 3,60-3,63 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,51 - 2,72 (m, 4 H), 2,16 - 2,34 (m, 2 H), 1,55 - 1,72 (m, 1 H), 1,10 - 1,21 (m, 2 H), 1,02 (dt, 1 H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{20}N_6O_2S$; 360,44, encontrado (M + H); 361,1

10 La mezcla de trans-2-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}ciclopropanosulfonamida racémica se preparó como sigue:

Etapas 1: *[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamato de bencilo*

15 Se mezclaron 4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15 g, 48,7 mmol) y [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (17,2 g, 63,5 mmol) con alcohol isopropílico (180 ml) y diisopropiletilamina (28 ml, 161 mmol). La suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (150 ml) y se secó en un horno a 50 °C para dar el compuesto del título (23,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38-7,28 (m, 4 H), 7,26 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H).

Etapas 2: *dibromhidrato de cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina*

20 Se suspendió [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamato de bencilo (15,2 g, 30,1 mmol) en acetato de etilo (45 ml) y ácido acético (45 ml). A la suspensión se le añadió lentamente una solución 4 M de ácido bromhídrico en ácido acético (45 ml, 180 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (450 ml) y se secaron a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (16 g; 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,97 (d, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,50 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{18}H_{21}N_5O_2S$; 371,142, encontrado (M + H $^+$); 372,1

Etapas 3: *But-3-eno-1-sulfonato sódico*

30 A una suspensión de 4-bromobut-1-eno (10 g, 74 mmol) en agua (70 ml) se le añadió sulfito sódico (11,2 g, 89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas y entonces se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado con rendimiento cuantitativo. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ 5,80-5,87 (m, 1H), 4,94 - 5,13 (m, 2 H), 2,78 - 3,03 (m, 2 H), 2,32 - 2,48 (m, 2 H)

Etapas 4: *Cloruro de but-3-eno-1-sulfonilo*

35 A un matraz que contenía but-3-eno-1-sulfonato sódico (3 g, 22,2 mmol) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (18 ml, 200 mmol) de una forma gota a gota seguido de N,N-dimetilformamida (150 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter y se filtró, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (0,45 g, 13 %) en forma de un aceite. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80-5,85 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 2 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 2,42 - 2,58 (m, 2 H)

40 Etapas 5: *But-3-eno-1-sulfonato de etilo*

45 A una solución de cloruro de but-3-eno-1-sulfonilo (6,2 g, 40 mmol) en etanol (70 ml) se le añadió trietilamina (5,69 ml, 40 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (6,58 g, 71 %) en forma de un aceite. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,82 (m, 1 H), 5,01 - 5,21 (m, 2 H), 4,19 - 4,41 (c, 2 H), 3,08 - 3,24 (m, 2 H), 2,46 - 2,70 (m, 2 H), 1,34 - 1,46 (t, 3 H)

Etapas 6: *2-(oxiran-2-il)etano-1-sulfonato de etilo*

50 A una solución de but-3-eno-1-sulfonato de etilo (4,5 g, 27,4 mmol) en diclorometano (46 ml) se le añadió ácido metacloroperoxibenzoico (6,76 g, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante el fin de semana y se inactivó con tiosulfato sódico acuoso. La capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 63 %) en forma de un aceite. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,32 (c, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 2,99 - 3,13 (m, 1 H), 2,78 - 2,90 (m, 1 H), 2,57 (dd, 1 H), 2,20 - 2,39 (m, 1 H), 1,79 - 2,03 (m, 1 H), 1,42 (t, 3 H)

Etapa 7: 2-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonato de etilo

A una solución de 2-(oxiran-2-il)etano-1-sulfonato de etilo (2,3 g, 12,76 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) entre -30 °C y -40 °C se le añadió solución 1 M de litio hexametil disilazano en tolueno (15,3 ml, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -30 °C y -40 °C durante 2 horas y entonces se calentó hasta -10 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M diluido acuoso (25 ml) hasta pH = 2-3. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo (0-70 %) para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 63 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,33 (c, 2 H), 3,81 (dd, 1 H), 3,58 (dd, 1 H), 2,39 - 2,53 (m, 1 H), 1,84 - 2,00 (m, 1 H), 1,33 - 1,48 (m, 4 H), 1,06 - 1,20 (m, 1 H)

Etapa 8: 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonato de etilo

A una suspensión agitada de trifenilfosfina (0,3 g, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,157 g, 0,77 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos, se le añadió una solución de 2-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonato de etilo (0,14 g, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetona cianohidrina (0,1 g, 1,16 mmol) gota a gota y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo (0-70 %) para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 24 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,33 (c, 2 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 2,38 - 2,52 (m, 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 1,33 - 1,48 (m, 4 H), 1,05 - 1,18 (m, 1 H)

Etapa 9: 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonato sódico

A una solución de 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonato de etilo (0,65 g, 3,44 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió yoduro sódico (0,52 g, 3,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El residuo se trituró con diclorometano seguido de pentano y éter. El sólido se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 (dd, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 2,38 - 2,52 (m, 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 1,33 - 1,48 (m, 1 H), 1,05 - 1,18 (m, 1 H)

Etapa 10: cloruro de 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonilo

A una mezcla de 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonato sódico (0,6 g, 3,17 mmol) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (6,5 g, 50 mmol) seguido de 2 gotas de N,N'-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano y agua, la capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,56 g, 98,3 %) en forma de un aceite, usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa 11: 2-(Cianometil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]ciclopropanosulfonamida

Una solución de cloruro de 2-(cianometil)ciclopropano-1-sulfonilo (0,25 g, 1,39 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una solución de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (0,517 g, 1,39 mmol) y N,N'-dietil isopropil amina (0,27 g, 2,09 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptanos y acetato de etilo (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,716 g, 74 %); CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₆N₆O₄S₂; 514,15, encontrado (M + H⁺); 515,1

Etapa 12: trans-2-(Cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclo-butil}ciclopropanosulfonamida racémica

A una solución de 2-(cianometil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]ciclopropanosulfonamida (0,525 g, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (5,1 ml, 5,1 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y metanol (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,216 g, 58 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂S; 360,44, encontrado (M + H⁺); 361,1

Ejemplo de referencia 42: 3-Ciano-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidina-1-sulfonamida

Etapa 1: N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-

3-sulfonamida

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (1,76 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoetanol (1,43 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de dibromhidrato de *cis*-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (11,0 g, 20,6 mmol) y trietilamina (10,42 g, 103,2 mmol) en diclorometano seco (80 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2 x 800 ml) y salmuera (500 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,5 g, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,45-4,41 (m, 2 H), 4,06-4,02 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,72-2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H); 2,30-3,27 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₄N₆O₆S₂; 520,120, encontrado (M + H⁺); 521,4.

Etapas 2: *N*-(Ciclopropilmetil)-N'-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida

Una solución de N-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (2,87 g, 5,53 mmol), clorhidrato de 3-metilazetidina-3-carbonitrilo (1,09 g, 8,27 mmol) y trietilamina (1,674 g, 16,6 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se agitó durante 60 minutos a 120 °C usando calentamiento con microondas. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua; la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (45:55) para proporcionar el compuesto del título (1,66 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₇N₇O₄S₂; 529,63, encontrado (M + H⁺); 530,3

Etapas 3: *N*-(Ciclopropilmetil)-N'-[*cis*-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-sulfamida

A una solución de N-(ciclopropilmetil)-N'-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida (1,66 g, 3,14 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2,45 g, 9,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró.

El residuo se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa usando gradiente de agua y acetonitrilo (90:10 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,14-7,13 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,68 (s, 3H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375,45, encontrado (M + H⁺); 376,1

Ejemplos de referencia 43A, 43B, 43C y 43D: *cis*- y *trans*-3-Ciano-N-[*cis*-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-ciclopentanosulfonamida

Diastereómeros *cis*

Diastereómeros *trans*

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de *cis*- y *trans*-3-cianociclopentano-1-sulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros *cis* y *trans* se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 1:15) para proporcionar una mezcla (1920 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color pardo claro (25,5 %). Los isómeros *cis* y *trans* se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col OD-H 20 x 250 mm, 30 % de propanol, 60 ml/min). La estereoquímica absoluta para los isómeros *cis* y *trans* se asignó arbitrariamente.

(1*S*,3*S*)-3-Ciano-N-((1*S*,3*R*)-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopentano-1-sulfonamida

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero *trans*: 326 mg (17 %); tiempo de retención de SFC = 7,79 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 5H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,46, encontrado (M + H⁺); 375,1

(1*R*,3*S*)-3-Ciano-N-((1*S*,3*S*)-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopentano-1-sulfonamida

El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2 (PF-06652734), isómero *cis*: 300 mg (15,6 %); tiempo de retención de SFC = 8,12 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,10 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,96-3,08 (m, 1H), 2,69-2,80

(m, 2H), 2,47-2,59 (m, 1H), 2,11-2,33 (m, 5H), 2,01-2,09 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,46, encontrado (M + H⁺); 375,2

(1S,3R)-3-Ciano-N-((1s,3R)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopentano-1-sulfonamida

- 5 El aislamiento del tercer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 3 (PF-06652735), isómero cis: 222 mg (11,5 %); tiempo de retención de SFC = 8,33 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,10 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,66 (d, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,96-3,08 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 1H), 2,11-2,33 (m, 5H), 2,01-2,09 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,46, encontrado (M + H⁺); 375,2

(1R,3R)-3-Ciano-N-((1S,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)ciclopentano-1-sulfonamida

- 10 El aislamiento del cuarto isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 4 (PF-06609710), isómero trans: 230 mg (12 %); tiempo de retención de SFC = 9,19 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,127 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 5H), 2,29-2,11 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,46, encontrado (M + H⁺); 375,2

- 15 La mezcla de cloruro de cis- y trans-3-cianociclopentano-1-sulfonilo se preparó como sigue:

Etapas 1: 3-Oxociclopentano-1-carbonitrilo

- 20 A una solución de clorhidrato de trietilamina (117,4 g, 854 mmol), cianuro potásico (35,9 g, 630 mmol) en mezcla de agua (150 ml) y metanol (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de ciclopent-2-en-1-ona (50 g, 610 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente orgánico se concentró y la fase acuosa restante se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (35 g, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,25-3,15 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H).

- 25 *Etapas 2: 3-Hidroxociclopentano-1-carbonitrilo*

- 30 Una solución de 3-oxociclopentano-1-carbonitrilo (20 g, 183 mmol) en metanol (150 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro sódico (7 g, 183 mmol) en porciones pequeñas. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente; la reacción se agitó durante unas pocas horas y se inactivó usando 2 equivalentes de ácido acético. El disolvente orgánico se concentró y la fase acuosa se diluyó usando bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo usando acetato de etilo; las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (18 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,48-4,35 (m, 1H), 3,10-2,72 (m, 1H), 2,65-2,45 (a, 1H), 2,30-1,65 (m, 6H).

Etapas 3: 4-metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo

- 35 A una solución de 3-hidroxociclopentano-1-carbonitrilo (18 g, 162 mmol) en diclorometano seco (200 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,1 mmol) y trietilamina (34 ml, 243 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (46,3 g, 243 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se extrajo la capa de diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (9:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 g, 46,5 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78-7,76 (d, 2H), 7,35-7,33 (d, 2H), 4,98 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 1H).

Etapas 4: etanotioato de S-(3-cianociclopentilo)

- 45 La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo (20 g, 75 mmol) y tioacetato potásico (12,9 g, 113 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 ml) se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (3 x 400 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (18 g, >100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,93-3,86 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 4H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H).

- 50 *Etapas 5: cloruro de 3-cianociclopentano-1-sulfonilo*

Una mezcla de N-clorosuccinimida (40,3 g, 300,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (82 ml) y acetonitrilo (409 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución de etanotioato de S-(3-cianociclopentilo) (12 g, 75,5 mmol) en acetonitrilo (82 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso (50 ml), y se extrajo con metil *tert*-butil éter (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,2 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,38-4,25 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,58-2,00 (m, 5H).

5 Ejemplo de referencia 44: 1-[(*cis*-3-[Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)-sulfonil]azetidina-3-carbonitrilo

Etapas 1: 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de *cis/trans*-etilo

A una solución de una mezcla de clorhidrato de 3-aminociclobutanocarboxilato de *cis*- y *trans*-etilo (*cis/trans* = 10:1) (documento WO 2009 60278 A1) (10 g, 55,7 mmol) y trietilamina (19,4 ml, 139,1 mmol) en diclorometano (370 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,8 g, 72,3 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 3:1) para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido de color blanco (19 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,77 (s, 1 H), 4,13 (c, 3 H), 2,68 - 2,82 (m, 1 H), 2,60 (d, 2 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H).

Etapas 2: *cis/trans*-[3-(Metilamino)ciclobutil]metanol

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (9,14 g, 240,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de *cis/trans* etilo (*cis/trans* = 10:1) (11,7 g, 48,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (170 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (1,5 l) y después se enfrió hasta 0~5 °C. Se añadieron pequeñas porciones de Na₂SO₄·10H₂O hasta que el desprendimiento de gas hubo cesado. La mezcla se filtró para retirar los sólidos, que se lavaron con más tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado se concentró a sequedad proporcionando la mezcla del título (*cis/trans* = 10:1) en forma de un aceite (10 g, >100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,52 (d, 2 H) 3,15 (t, 1 H) 2,29 - 2,44 (m, 5 H) 2,06 - 2,29 (m, 1 H) 1,43 - 1,69 (m, 2 H).

Etapas 3: *cis/trans*-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metanol

Se añadieron yoduro potásico (173 mg) y trietilamina (13 ml, 93,8 mmol) a una solución de *cis/trans*-[3-(metilamino)ciclobutil]metanol (6,0 g, 52,1 mmol) en acetona (250 ml). Después, se añadió 4-Cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (14,4 g, 46,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (500 ml). La solución se lavó secuencialmente con agua (300 ml), ácido cítrico acuoso al 2 % (300 ml) y salmuera (300 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la solución se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido claro (15,3 g, 85 %). Una porción (5,0 g) de la mezcla del *cis/trans*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)-ciclobutil]metanol se separó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak-AD: isómero *cis*, 4,6 g: RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8,20 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,83 (d, 2 H), 4,99-4,95 (m, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,34-2,28 (m, 2 H), 2,24-2,19 (m, 1 H), 2,11-2,03 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386,14, encontrado (M + H⁺): 387,3 isómero *trans*, 0,4 g: RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2 H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386,14, encontrado (M + H⁺): 387,3

Etapas 4: 4-metilbencenosulfonato de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo

A una solución de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanol (20 g, 51,8 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (12,6 g, 103,6 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (14,8 g, 77,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se lavó con agua (500 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (23 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₂₃N₄O₅S₂: 540,150, encontrado (M + H⁺): 541,3.

Etapas 5: etanotioato de S-[(*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil)-metilo]

A una solución de tioacetato potásico (678 mg, 5,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de [3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)-ciclobutil]metilo (2,0 g, 3,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 50-55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndose en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo

(3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Después de secarse sobre Na₂SO₄ la solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,02-3,00 (m, 2 H), 2,45-2,44 (m, 2 H), 2,47 (m, 3 H), 2,22 (m, 3 H), 2,21-2,24 (m, 1 H), 1,92-1,87 (m, 2 H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₄N₄O₃S₂: 444,129, encontrado (M + H⁺): 445,1.

Etapas 6: *Ácido [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico*

A una solución de S-[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etanotioato (580 mg, 1,31 mmol), en ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,7 ml, 6,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en una solución acuosa al 33 % de bisulfato sódico (1,12 ml) y después, se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió una solución acuosa al 33 % de hidróxido sódico (1,8 ml) para ajustar el pH a 5. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío a aproximadamente 60 °C para proporcionar el compuesto del título (634 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₅S₂: 450,103, encontrado (M + H⁺): 451,3.

Etapas 7: *cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metanosulfonilo*

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,3 ml, 3,33 mmol) durante 5 minutos a una solución de ácido cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico (150 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. Se añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida a la solución, que se calentó entonces a 75 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con diclorometano anhidro (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título en bruto (170 mg) en forma de un sólido de color amarillo; CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S₂: 468,069, encontrado (M + H⁺): 469,2.

Etapas 8: *1-([cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metil)sulfonil]azetidina-3-carbonitrilo*

A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de azetidina-3-carbonitrilo (20 mg, 0,246 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (79 mg, 0,528 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-ciclobutil]metanosulfonilo (20 mg, 0,164 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (10 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₆N₆O₄S₂: 514,62, encontrado (M + H⁺): 515,1.

Etapas 9: *1-([cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]azetidina-3-carbonitrilo*

1-([cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metil)sulfonil]azetidina-3-carbonitrilo (30 mg, 0,58 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahydrofurano (78 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 52,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 5,13-5,08 (m, 2H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,74 -3,68 (m, 1H), 3,36-3,32 (s, 3H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂S; 360,44, encontrado (M + H⁺): 361,1.

Ejemplos de referencia 45 (cis) y 46 (trans): cis- y trans-3-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)aminolciclobutil]-ciclobutanosulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis y trans-3-cianociclobutano-1-sulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (10:0 a 10:1) para proporcionar una mezcla (1,1 g) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (61 %). Los isómeros cis y trans se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)

cis-3-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]ciclobutanosulfonamida

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero cis: 337 mg (33 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,26 - 3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,41 - 2,70 (m, 6H), 2,09 - 2,23 (m, 1H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂S; 360,44, encontrado (M + H⁺): 361,2.

trans-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero trans: 361 mg (36 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 4,70 - 4,99 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 2,50 - 2,59 (m, 2 H), 2,09 - 2,24 (m, 2 H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂S; 360,44, encontrado (M + H⁺); 361,2

La mezcla de cloruros de cis- y trans-3-cianociclobutano-1-sulfonilo se preparó como sigue:

Etapas 1: 3-Oxociclobutano-1-carbonitrilo

Se burbujeó gas ozono a través de una solución de 3-metilenociclobutano-1-carbonitrilo (5 g, 53,73 mmol) en diclorometano (225 ml) a -78 °C durante 10 minutos hasta que la solución se volvió de color azul. La solución se purgó entonces con gas nitrógeno hasta que el color azul hubo desaparecido, y se inactivó con la adición gota a gota de sulfuro de dimetilo (1,5 ml) a -78 °C. La solución resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2: 3-Hidroxociclobutano-1-carbonitrilo

A una solución de 3-oxociclobutano-1-carbonitrilo en metanol (150 ml) se le añadió borohidruro sódico (4,44 g, 116,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivó usando cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se retiró usando un evaporador rotatorio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título (6,5 g, 100 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,25-4,17 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H).

Etapas 4: 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo

A una solución de 3-hidroxociclobutano-1-carbonitrilo (6,5 g, 67 mmol) en diclorometano seco (125 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,22 mmol) y trietilamina (20 ml, 140 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (19,62 g, 102,91 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se extrajo la capa de diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (9,5 g, 65,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, 2H), 7,296 (d, 2H), 4,56-4,77 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 3H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,4 (s, 3H).

Etapas 5: Etanotioato de S-(3-cianociclobutilo)

La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo (9,39 g, 37,4 mmol) y tioacetato potásico (8,60 g, 75,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (125 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se vertió en agua (200 ml). La mezcla se diluyó con metil *terc*-butil éter (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,52 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (m, 1H), 2,99 - 3,34 (m, 1H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 2H), 2,26 - 2,32 (s, 3H).

Etapas 5: cloruro de 3-cianociclobutano-1-sulfonilo

Una mezcla de N-clorosuccinimida (7,98 g, 60 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y acetonitrilo (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de etanotioato de S-(3-cianociclobutilo) (2,33 g, 15 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,22 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,53-4,47 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 2H).

Ejemplos de referencia 47 (cis) y 50 (trans): cis- y trans-3-[(cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cis- y trans-3-[(cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y acetonitrilo (95:5 a 5:95) para proporcionar una mezcla de los compuestos del título (80 mg, 45,5 %) en forma de un sólido de color pardo claro. Los isómeros cis y trans se analizaron entonces quiralmente por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col AD-3 4,6 x 50 mm, 60 % de etanol, 3 ml/min).

cis-3-[(cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclobutano-carbonitrilo

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero cis: 17,3 mg (21 %);

tiempo de retención de SFC = 0,992 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,21 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₅O₂S; 359,452, encontrado (M + H⁺); 360,1

trans-3-([*cis*-3-[Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]ciclobutano-carbonitrilo

- 5 El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero *trans*: 17,3 mg (21 %); Tiempo de retención de SFC = 2,007 minutos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 2,12 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₅O₂S; 359,452, encontrado (M + H⁺); 360,1

- 10 La mezcla de *cis*- y *trans*-3-([*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)-sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo se preparó como sigue

Etapas 1: 3-Mercaptociclobutano-1-carbonitrilo

- 15 A la solución de etanotioato de S-(3-cianociclobutilo) del Ejemplo de referencia 42, etapa 5 (2,0 g, 12,9 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió carbonato potásico (4,45 g, 32,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N hasta pH < 4. La solución resultante se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 25 ml) y entonces las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se retiró el disolvente en exceso para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título (650 mg, 44,6 %) en forma de un aceite incoloro.

- 20 Etapa 2: 3-([*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metil)sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

- 25 Una solución de 4-metilbencenosulfonato de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metilo del Ejemplo de referencia 47, Etapa 4 (400 mg, 0,741 mmol) se agitó en N-metilpirrolidina (5 ml). Entonces se añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (225 mg, 1,482 mmol) y 3-mercaptociclobutano-1-carbonitrilo (167 mg, 1,482 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 95 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₂₇N₅O₂S₂; 481,63, encontrado (M + H⁺); 482,3

- 30 Etapa 3: 3-([*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metil)sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

- 35 3-([*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]metil)-sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo (340 mg, 0,706 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml), etanol (8 ml) y agua (4 ml) a 0 °C. Se añadió peroxomonosulfato potásico (3,04 g, 4,94 mmol) y la reacción fue en porciones durante 1 hora a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente, la mezcla se filtró entonces, y se lavaron los sólidos con una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml), etanol (8 ml) y agua (4 ml), el filtrado se trató con una solución de bisulfito sódico al 10 % acuosa (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió para ajustar el pH a ~7. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 10:90) para obtener el compuesto del título (250 mg, 69 %) en forma de un sólido. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₂₇N₅O₄S₂; 513,63, encontrado (M + H⁺); 514,0

Etapas 4: *cis* y *trans*-3-([*cis*-3-[Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)-sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

- 45 A una solución de 3-([*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-ciclobutil]metil)sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo (250 mg, 2,76 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (636 mg, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa usando gradiente de agua y acetonitrilo (90:10 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (m, 3H), 2,26 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₅O₂S; 359,452, encontrado (M + H⁺); 360,2

- 55 **Ejemplo de referencia 48:** N-Metil-N-[*cis*-3-([*cis*-3-(metiloxetan-3-il)metil]sulfonil]metil)ciclobutil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Etapla 1: *N-metil-N-[cis-3-(((3-metiloxetan-3-il)metil)sulfonil)metil]ciclobutil]-7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de S-[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etanotioato, Ejemplo de referencia 47, etapa 5; 539 mg, 1,21 mmol) y carbonato potásico (209 mg, 1,51 mmol) en metanol (30 ml) durante dos minutos a 0 °C seguido de la adición de 3-(bromometil)-3-metiloxetano (100 mg, 0,60 mmol). La mezcla se calentó gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (170 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_3S_2$; 486,65, encontrado (M + H⁺); 487,1

Etapla 2: *N-metil-N-[cis-3-(((3-metiloxetan-3-il)metil)sulfonil)metil]ciclobutil]-7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de N-metil-N-[cis-3-(((3-metiloxetan-3-il)metil)sulfonil)metil]ciclobutil]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), agua (10 ml) y etanol (20 ml) se le añadió peroxomonosulfato potásico (645 mg, 1,049 mmol) en porciones a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió bisulfito sódico acuoso, seguido de diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (152 mg, en bruto). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_5S_2$; 518,65, encontrado (M + H⁺); 519,2

Etapla 3: *N-Metil-N-[cis-3-(((3-metiloxetan-3-il)metil)sulfonil)metil]ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La mezcla de N-metil-N-[cis-3-(((3-metiloxetan-3-il)metil)sulfonil)metil]ciclobutil]-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (152 mg, 0,293 mmol) e hidróxido de litio (62 mg, 1,47 mmol) en una mezcla de agua (10 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título (17,6 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,40-4,39 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,36 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,67 (s, 3H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{24}N_4O_3S$; 364,48, encontrado (M + H⁺); 365,1

Ejemplos de referencia 49 y 51 y Ejemplo 55: Los siguientes compuestos se fabricaron partiendo de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo, de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 44, Etapa 8 (sulfonilación) y Etapa 9 (desprotección), sustituyendo 2,2,2-trifluoroacetato de azetidina-3-carbonitrilo por la amina apropiada en la Etapa 8.

Ejemplo de referencia 49: *3-Metil-1-[(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]azetidina-3-carbonitrilo*

El compuesto del título (68 mg) se preparó usando clorhidrato de 3-metilazetidina-3-carbonitrilo en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 44, Etapa 9. El compuesto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con acetato de etilo (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,13 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 5,06-5,17 (m, 1H), 4,27-4,25 (d, 2H), 3,92-3,90 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,61-2,58 (m, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,695 (s, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,467, encontrado (M + H⁺); 375,1

Ejemplo de referencia 51: *(1R,5R)-3-[(cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)-sulfonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo*

El compuesto del título (120 mg) se preparó usando 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 44, Etapa 9. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y acetato de etilo (100:0 a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,107 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,69-3,67 (d, 1H), 3,58-3,56 (d, 1H) 3,50 (m, 1H) 3,45 (m, 1H) 3,33 (m, 1H) 3,26 (s, 3H) 2,44 (m, 2H) 2,42-2,38 (m, 3H) 2,11-2,09 (m, 1H) 1,51-1,48 (m, 1H) 1,11-1,09 (m, 1H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{18}H_{22}N_6O_2S$; 386,47, encontrado (M + H⁺); 387,0

2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo se preparó como sigue:

Etapla 1: *rac-1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo racémico*

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (6,5 g, 15,2 mmol) a una solución de *terc*-butil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (Synlett 2009, 921) (2,5 g, 11,7 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (60 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de sulfito sódico, bicarbonato sódico

saturado (30 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,01 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,68 (t, 1 H), 3,59 (dd, 1 H), 3,50-3,36 (m, 1 H), 2,25-2,09 (m, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,19-1,06 (m, 1 H).

Etapas 2: *1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo racémico*

- 5 Se añadieron carbonato potásico (3,89 g, 28,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (671 mg, 9,7 mmol) a una solución de 1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,7 g, 8,05 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0:100 a 83:17) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,6 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (s, 1 H), 3,74-3,55 (m, 3 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 1,74-1,72 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,10 (t, 1 H), 0,86-0,83 (m, 1 H).

Etapas 3: *terc-Butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico*

- 15 A una solución de *terc*-butil-1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (925 mg, 4,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió *N*-(trietilamonio sulfonil)carbamato de metilo (2,92 g, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (570 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H).
- 20 La mezcla racémica (1 g) se sometió entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col Chiral Pak AD-H, 21 x 250 mm, 20 % de etanol (0,05 % de ácido fórmico), 20 ml/min).

(1R, 5R)-1-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 25 El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1 (PF-06689475), 450 mg (45 %); tiempo de retención de SFC = 3,674 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H)

(1S, 5S)-1-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 30 El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2 (PF-06689473), 420 mg (42 %); tiempo de retención de SFC = 5,118 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H).

Etapas 4: *2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo*

- 35 A una solución de (1R,5R)-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,725 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió una mezcla 1:1 de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título (120 mg, >100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplos de referencia 52 (cis) y 53 (trans): *cis- y trans-3-(Difluorometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}ciclobutanosulfonamida*

- 40 Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de *cis*- y *trans*-cloruro de 3-(difluorometil)ciclobutano-1-sulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros *cis* y *trans* se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar una mezcla (0,26 g, 15,82 %) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco. Los isómeros *cis* y *trans* se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col OD-H 30 x 250 mm, 5 µm, 32 % de etanol, 60 ml/min).

trans-3-(Difluorometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

- 45 El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero *trans*: 160,5 mg (46,4 %); tiempo de retención de SFC = 8,28 minutos; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,64 (dd, 1 H), 6,4-6,04 (d, 1 H), 4,81 - 4,94 (m, 1 H), 3,77 (t, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1 H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 2,15 - 2,45 (m, 6 H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385,44, encontrado (M + H⁺); 386,1

cis-3-(Difluorometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

- 50 El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero *cis*: 157,8 mg (45,6 %); tiempo de retención de SFC = 8,68 minutos; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,64 (dd, 1 H), 6,04 (d, 1 H), 4,81 - 4,94 (m, 1 H), 3,77 (t, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 1 H), 3,25

(s, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 2,15 - 2,33 (m, 6 H); CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{21}F_2N_5O_2S$; 385,44, encontrado (M + H⁺); 386,1

Etapas 1: 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de ácido oxociclobutano-1-carboxílico (99,52 g, 0,90 mol) y ortoacetato de trietilo (285 g, 1,76 mol) en tolueno (2 l) se calentó a reflujo durante una noche. El tolueno se retiró a presión reducida; el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en forma de un aceite de color pardo. No se realizó purificación alguna antes de la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,21 (c, 2 H), 3,34 - 3,47 (m, 2 H), 3,15 - 3,34 (m, 3 H), 1,12 - 1,36 (t, 3 H)

10 *Etapas 2: 3-hidroxociclobutano-1-carboxilato de etilo*

15 A una solución de 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo (1010 g, 7235 mmol) en etanol (12 l) se le añadió borohidruro sódico (220 g, 5789 mmol) en porciones a 0 °C durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó usando ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 l), lo que dio como resultado un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 l) y agua (5 l), la capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título (710 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 - 4,23 (c, 3 H), 2,46 - 2,64 (m, 3 H), 2,05 - 2,23 (m, 2 H), 1,14 - 1,30 (t, 3H)

Etapas 3: 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de etilo

20 Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 4, y sustituyendo 3-hidroxociclobutano-1-carboxilato de etilo por 3-hidroxociclobutano-1-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (88,3 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 3,98 - 4,23 (c, 2 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 2,28 - 2,54 (m, 7 H), 1,14 - 1,33 (m, 3 H)

25 *Etapas 4: 4-metilbencenosulfonato de 3-(hidroximetil)ciclobutilo*

30 A una solución de 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (3,03 g, 10,31 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (783,3 mg, 20,61 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió decahidrato de sulfato sódico sólido, la reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,94 g, 74,62 %) en forma de un aceite incoloro. El material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 4,69 (t, 1 H), 3,46 - 3,63 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,16 - 2,33 (m, 2 H), 1,77 - 2,07 (m, 3 H)

Etapas 5: 4-metilbencenosulfonato de 3-formilciclobutilo

35 A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-(hidroximetil)ciclobutilo (1,94 g, 7,76 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (4,31 g, 10,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado, la capa orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (1,76 g, 92 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (d, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 4,83 (t, 1 H), 2,63 - 2,90 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H)

40 *Etapas 6: 4-metilbencenosulfonato de 3-(difluorometil)ciclobutilo*

45 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-formilciclobutilo (883,4 mg, 3,48 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,12 g, 6,96 mmol) gota a gota a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en mezcla de diclorometano (50 ml) y bicarbonato de amonio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (820,2 mg, 85,76 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 - 7,86 (m, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 5,56-5,85 (dd, 1H), 4,70 - 4,91 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,14 - 2,41 (m, 5 H).

Etapas 7: Etanotioato de S-(3-(difluorometil)ciclobutilo)

50 Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 5, y sustituyendo 4-metilbencenosulfonato de 3-(difluorometil)ciclobutilo por 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-25 %) para proporcionar el compuesto del título (92 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,73 (d, 1 H), 4,12 (c, 1 H), 2,49 - 2,82 (m, 3 H), 2,27 - 2,31 (m, 3 H), 2,06 - 2,23 (m, 2 H).

Etapas 8: cloruro de 3-(difluorometil)ciclobutano-1-sulfonilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 6, y sustituyendo etanotioato de S-(3-(difluorometil)ciclobutilo) por etanotioato de S-(3-cianociclobutilo). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (100 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,59 - 6,16 (m, 1 H), 4,21 - 4,55 (m, 1 H), 2,73 - 3,06 (m, 3 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H).

Ejemplos de referencia 54A (trans) y 54B (cis): cis- y trans-1-(3-Ciano-1-metilciclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis- y trans-(3-ciano-1-metilciclobutil)metanosulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (0-7 %) para proporcionar una mezcla (0,13 g) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (16,7 %). Los isómeros cis y trans se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col Chiral Pak AD, 30 x 250 mm, 5 µm, 55 % de etanol, 50 ml/min).

1-(trans-3-Ciano-1-metilciclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero trans: 7,0 mg (5,3 %); tiempo de retención de SFC = 3,75 minutos; RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 4,85-4,84 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,79-2,70 (m, 4H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,54 (s, 3H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,49, encontrado (M + H⁺); 389,0

1-(cis-3-Ciano-1-metilciclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida

El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero cis: 18,8 mg (14,5 %); tiempo de retención de SFC = 4,84 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,46 (s, 3H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,49, encontrado (M + H⁺); 389,1

La mezcla de cloruro de cis- y trans-(3-ciano-1-metilciclobutil)metanosulfonilo se preparó como sigue:

Etapa 1: 1-Metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo

A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (35,0 g, 373,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (450 ml, 1 M) a -78 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió yodometano (30 ml, 448 mmol) a la reacción. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (380 ml) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g, 50 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,90-4,89 (m, 2 H), 3,24-3,20 (m, 2 H), 2,67-2,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico

A una solución de 1-metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (10,0 g, 93,3 mmol) en agua (50 ml) y etanol (50 ml) se le añadió hidróxido potásico (25,6 g, 466,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida y la solución se enfrió por debajo de 10 °C, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,90 (s, 1 H), 4,88-4,85 (m, 2 H), 3,23-3,17 (m, 2 H), 2,53-2,41 (m, 2 H), 1,45 (s, 3H)

Etapa 3: 1-Metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo

A una solución de ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico (6 g, 47,6 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (11,0 ml, 143 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron tres gotas de N,N-dimetilformamida a la solución. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se añadieron diclorometano (20 ml) y etanol (125 ml) al residuo. La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió agua (20 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85-4,83 (m, 2 H), 4,17-4,12 (m, 2 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,41 (s, 3 H), 1,27-1,23 (t, 3 H).

Etapa 4: 1-metil-3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo

Se burbujeó gas ozono a través de una solución de 1-metil-3-metilenociclobutano-1-carboxilato de etilo (7,7 g,

50 mmol) en diclorometano (150 ml) a -78 °C durante 10 minutos hasta que la solución se volvió de color azul. Después de purgarse la solución con gas nitrógeno, se añadió gota a gota dimetilsulfuro (10 ml) a la solución a -78 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (7:1) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 69 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,24-4,20 (c, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,29-1,27 (t, 3H)

Etapa 5: 3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carboxilato de etilo

A una solución de 1-metil-3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo (10 g, 64 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriada a -20 °C se le añadió borohidruro sódico (3,65 g, 96 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se calentó a temperatura ambiente y entonces se inactivó con acetona (2 ml). El disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (6:1) para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 60 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,41-4,37 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,40-1,35 (s, 3H), 1,25-1,23 (m, 3H).

Etapa 6: 1-metil-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de etilo

A una solución de 3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carboxilato de etilo (0,53 g, 3 mmol) en diclorometano seco (100 ml) a 0 °C se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0,6 g, 6 mmol). Se añadió una solución de cloruro de metano sulfonilo (0,5 g, 4,5 mmol) en diclorometano (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo la capa de diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,59 g, 83 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,12-5,04 (m, 1H), 4,2-4,15 (c, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,75-2,75 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,157 (s, 3H), 1,30 (t, 3H)

Etapa 7: 3-ciano-1-metilciclobutano-1-carboxilato de etilo

A una solución de 1-metil-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (1,56 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) se le añadió carbonato potásico (1,64 g, 6 mmol) y cianuro potásico (0,58 g, 10 mmol). La solución se calentó a 120 °C durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 27 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,21-4,17 (c, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,30-1,24 (t, 3H).

Etapa 8: 3-(Hidroximetil)-3-metilciclobutano-1-carbonitrilo

A una solución de 3-ciano-1-metilciclobutano-1-carboxilato de etilo (1,67 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió borohidruro de litio (0,44 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado; la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 72 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,46-3,46 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,37-2,356 (m, 2H), 1,16-1,07 (s, 3H).

Etapa 9: 4-metilbencenosulfonato de (3-ciano-1-metilciclobutil)metilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 4, y sustituyendo 3-(hidroximetil)-3-metilciclobutano-1-carbonitrilo por 3-hidroxiciclobutano-1-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (88,3 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,15 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,18 (s, 3H)

Etapa 10: etanotioato de S-((3-ciano-1-metilciclobutil)metilo)

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 5, y sustituyendo 4-metilbenceno-sulfonato de (3-ciano-1-metilciclobutil)metilo por 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutil. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-25 %) para proporcionar el compuesto del título (92 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,73 (d, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 2,49 - 2,82 (m, 3 H), 2,27 - 2,31 (m, 3 H), 2,06 - 2,23 (m, 2 H).

Etapa 8: cloruro de (3-ciano-1-metilciclobutil)metanosulfonilo

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 6, y sustituyendo etanotioato de S-((3-ciano-1-metilciclobutil)metilo) por etanotioato de S-(3-cianociclobutil). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (6:1) para proporcionar el compuesto del título (46 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (s, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,540 (s, 3H)

Ejemplo 55: *N*-[*cis*-3-({3-(Difluorometil)azetidín-1-il}sulfonil)metil]ciclobutil]-*N*-metil-7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidín-4-amina

- 5 El compuesto del título (101 mg) se preparó usando clorhidrato de 3-(difluorometil)azetidina en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo de **referencia** 47, Etapa 9. El residuo se cromatografió por cromatografía preparativa de fase inversa eluyendo con gradiente de agua y acetonitrilo (90:10 a 70:30) RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8,15 (s, 1H), 7,18-7,17 (d, 1H), 6,75-6,74 (d, 1H), 6,27-5,98 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385,437, encontrado (M + H⁺); 386,9

Ejemplos de referencia 56 (trans) y 57 (cis): *cis*- y *trans*-3-Fluoro-*N*-{*cis*-3-[metil(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidín-4-il)amino]ciclo-butil]ciclobutanosulfonamida (*trans*), (*cis*)

- 15 Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de *cis*- y *trans*-3-fluorociclobutano-1-sulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros *cis* y *trans* se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar una mezcla (45 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (25 %). Los isómeros *cis* y *trans* se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col Chiral Pak AS, 30 x 250 mm, 20 μm, 25 % de etanol (0,05 % de amoníaco concentrado), 80 ml/min).

Trans-3-Fluoro-*N*-{*cis*-3-[metil(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidín-4-il)amino]ciclobutil]ciclobutanosulfonamida

- 20 El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero *trans*: 5,9 mg (16,9 %); tiempo de retención de SFC = 4,01 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-*d*₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,43-5,21 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,52-3,3 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 2,79-2,90 (m, 7H), 2,32-2,29 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₀FN₅O₂S; 353,42, encontrado (M + H); 354,1

cis-3-Fluoro-*N*-{*cis*-3-[metil(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidín-4-il)amino]ciclobutil]ciclobutanosulfonamida

- 25 El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero *cis*: 4,3 mg (12,3 %); tiempo de retención de SFC = 4,3 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-*d*₄) δ 8,22 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,54-5,05 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,52-2,72 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₀FN₅O₂S; 353,42, encontrado (M + H); 354,1

La mezcla de cloruro de *cis*- y *trans*-3-fluorociclobutano-1-sulfonilo se preparó como sigue:

- 30 Etapa 1: 3-(Benciloxi)ciclobutan-1-ol

- Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 3, y sustituyendo 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol por 3-hidroxyciclobutano-1-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (3,75 g, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,38 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,88-3,62 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,62 (d, 1H)

Etapa 2: ((3-Fluorociclobutoxi)metil)benceno

- 40 Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 43, Etapa 6, y sustituyendo 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol por 4-metilbencenosulfonato de 3-formilciclobutilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 23 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,35 (m, 5H), 5,42-5,22 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,55-2,25 (m, 4H)

Etapa 3: 3-Fluorociclobutan-1-ol

- 45 Una mezcla de ((3-fluorociclobutoxi)metil)benceno (0,87 g, 4,83 mmol) y Pd al 10 %/C (0,4 g) en metanol (40 ml) se presurizó a 50 psi con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla se filtró sobre Celite™ y se concentró al vacío para dar la mezcla de material de partida y compuesto del título (0,3 g, 23 %) en una relación 1:1 en forma de un aceite de color amarillo. La mezcla de reacción en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de 3-fluorociclobutilo

- 50 Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 4, y sustituyendo 3-fluorociclobutan-1-ol por 3-hidroxyciclobutano-1-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (88,3 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,65 (d, 2H), 7,38-7,36 (d, 2H), 5,35-5,25 (m, 0,5H), 5,2-5,1 (m,

0,5H), 5,1-5,0 (m, 1H), 2,63-2,42 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)

Etapla 5: *etanotioato de S-(3-fluorociclobutilo)*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 5, y sustituyendo 4-metilbencenosulfonato de 3-fluorociclobutilo por 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (8:1) para proporcionar el compuesto del título (100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 8: *cloruro de 3-fluorociclobutano-1-sulfonilo*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo de referencia 42, Etapa 6, y sustituyendo etanotioato de S-(3-fluorociclobutilo) por etanotioato de S-(3-cianociclobutilo). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (100 %) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 58: 3-(2,2-Difluoroetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidina-1-sulfonamida

El siguiente compuesto, Ejemplo de referencia 52, se prepararon a partir de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-sulfonamida (Ejemplo de referencia 51, Etapa 1) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 51, Etapa 2, sustituyendo 3-(2,2-difluoroetil)azetidina por ciclopropanometilamina y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo de referencia 51, Etapa 3. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,11 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 5,75-6,25 (dd, 1 H), 4,87-4,86 (m, 1 H), 3,87-4,0 (m, 2 H), 3,62-3,75 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,45-2,74 (m, 3 H), 2,23-2,31 (m, 2H), 2,02-2,21 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₂F₂N₆O₂S; 400,452, encontrado (M + H⁺); 401,1

Ejemplos de referencia 59A (trans) y 59B (cis): cis- y trans-3-[(cis-3-[Metil(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

El compuesto del título (40 mg) se preparó partiendo de etanotioato de S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil}, Ejemplo de referencia 47, Etapa 5, de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 53, etapas 1 y 2, sustituyendo 4-metilbencenosulfonato de (3-cianociclobutil)metilo por el 3-(bromometil)-3-metiloxetano apropiado en la Etapa 1. El compuesto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con diclorometano y metanol (10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Los isómeros cis y trans se sometieron entonces a separación quiral por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando condiciones de columna (col AD-3, 20 x 250 mm, 55 % de etanol, 80 ml/min).

trans-3-[(cis-3-[Metil(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclobutanocarbonitrilo

El aislamiento del primer isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 1, isómero trans: 5,7 mg (14,3 %); tiempo de retención de SFC = 1,728 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 6H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₃N₅O₂S; 373,479, encontrado (M + H⁺); 374,1

cis-3-[(cis-3-[metil(7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclobutano-carbonitrilo

El aislamiento del segundo isómero de elución proporcionó el compuesto del título; Pico 2, isómero cis: 14,4 mg (36 %); tiempo de retención de SFC = 2,248 minutos; RMN ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,70-6,68 (d, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 5H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 4H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H); CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₃N₅O₂S; 373,479, encontrado (M + H⁺); 374,1

Ejemplo de referencia 120: N-((1S,3S)-3-(((4-(Metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapla 1: *N-((1S,3S)-3-(((4-(Metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de ((1 S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) ciclobutil) cloruro de metanosulfonilo, ejemplo 25, etapa 7, (1 g, 2,132 mmol) en diclorometano enfriada a 5 °C se le añadió 4-(metoximetil) piperidina (413 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (647 mg, 6,40 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 5 °C durante 3 horas, momento en el que la CL-EM confirmó que el material de partida se había consumido y se observó el pico del producto deseado. La suspensión de color amarillo se diluyó con H₂O (80 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (0 - 70 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el material del título (600 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 562,0 [M+H]⁺

Etapa 2: *N-((1S,3S)-3-(((4-(Metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de *N-((1S,3S)-3-(((4-(metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina* (600 mg, 1,07 mmol) en MeOH (60 ml) a 28 °C se le añadió K₂CO₃ (443 mg, 3,20 mmol). La suspensión de color blanco se agitó a 50 °C durante 3 h, momento en el que la reacción se consideró completada por TLC. La suspensión de color blanco se concentró y se diluyó con H₂O (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se agitó en EtOAc (15 ml) durante 2 h, momento en el que el producto cristalizó en la solución. Los cristales se filtraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 5,07-5,15 (m, 1H), 3,60 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,18-3,25 (m, 10H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 3H), 1,12-1,23 (m, 2H); CL-EM m/z 408 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 140: *N-((1S,3S)-3-(((1-(3-Metoxiciclobutil)azetidina-3-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *3-(((1S,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de t-butilo*

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metilo, ejemplo 25, etapa 4, (8,5 g, 15,72 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió K₂CO₃ (6,52 g, 47,2 mmol), 3-(acetiltio)azetidina-1-carboxilato de t-butilo (4,36 g, 18,9 mmol) a 0 °C durante 30 min en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. Después, la mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 16 h en atmósfera de N₂, momento en el que la CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se concentró, se diluyó con DCM (60 ml) entonces se lavó con agua (10 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró para proporcionar el producto en bruto que se lavó con EtOAc (20 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color rojo (2600 mg, 41 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM de reacción en bruto m/z 404 [M+H]⁺

Etapa 2: *3-(((1S,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfonil)azetidina-1-carboxilato de t-butilo*

A una solución de 3-(((1S,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de t-butilo (2600 mg, 6,443 mmol) en una mezcla 3:1 de EtOH en H₂O (120 ml) se le añadió oxona (5940 mg, 9,66 mmol) en porciones a 0 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 3 horas, momento después del cual la CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con Na₂SO₃ saturado a 0 °C, entonces se filtró y se concentró. La solución se diluyó con DCM (30 ml x 1), se lavó con agua (30 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2800 mg, en bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM m/z 436,0 [M+H]⁺

Etapa 3: *3-(((1S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfonil)azetidina-1-carboxilato de t-butilo*

A una solución de 3-(((1S,3S)-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfonil)azetidina-1-carboxilato de t-butilo (2800 mg, en bruto) y DMAP (1840 mg, 9,64 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió en porciones TsCl (1840 mg, 9,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 h, momento tras el cual la CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se interrumpió con H₂O (60 ml), entonces se extrajo con DCM (30 ml x3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-70 % de acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 g, 78,9 % por medio de 2 etapas). CL-EM de reacción en bruto m/z 612 [M+Na]⁺

Etapa 4: *N-((1S,3S)-3-((Azetidina-3-ilsulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución del compuesto 3-(((1S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfonil)azetidina-1-carboxilato de t-butilo (2800 mg, 4,748 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl/dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 horas, momento tras el que la CL-EM mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se concentró para proporcionar el producto que se combinó con un lote adicional y se lavó con DCM (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2900 mg, 100 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM m/z 490,0 [M+H]⁺

Etapa 5: *N-((1S,3S)-3-(((1-(3-Metoxiciclobutil)azetidina-3-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de *N-((1S,3S)-3-((azetidina-3-ilsulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina* (200 mg, 0,408 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió ácido acético (2 ml) y 3-metoxiciclobutan-1-ona (164 mg, 1,63 mmol). La solución resultante se agitó a 30 °C durante 10 min, seguido de la adición de cianoborohidruro sódico (154 mg, 2,45 mmol). Esta mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas, momento en el que esta se volvió incolora. La

CL-EM mostró que el material de partida se había consumido y el producto deseado (MH+ 574) se detectó como un pico principal. La solución se combinó con un lote adicional y se basificó con K₂CO₃ acuoso (20 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (350 mg). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM m/z 574,0 [M+H]⁺

Etapla 6: *N-((1S,3S)-3-(((1-(3-Metoxiciclobutil)azetidín-3-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina*

A una mezcla de *N-((1S,3S)-3-(((1-(3-metoxiciclobutil)azetidín-3-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina* (350 mg, 0,610 mmol) en THF (4 ml) y EtOH (4 ml) se le añadió una solución de NaOH (122 mg, 3,05 mmol) en H₂O (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, momento en el que la CL-EM mostró que el material de partida se había consumido y el producto deseado (MH+ 420) se detectó como un pico principal. La solución de color amarillo se diluyó con HCl acuoso (2 ml, 2 N) a 25 °C y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa para proporcionar el producto (50 mg) en forma de un sólido. Los isómeros *cis* y *trans* se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: AD (300 mm * 30 mm, 10 µm) Fase móvil: 45 % (0,1 % de NH₃/H₂O) en EtOH) para proporcionar el compuesto del título (5,73 mg, 3,3 % en 2 etapas), un sólido de color amarillo, que se eluyó como el segundo pico. La estereoquímica *trans* se confirmó por NOE y los datos espectrales son como sigue. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,35 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,14 (quint, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (quint, J = 6,5 Hz, 1H), 3,86 (quint, J = 7,53 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 4H), 3,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53-2,74 (m, 3H), 1,95-2,16 (m, 6H); CL-EM m/z 420,6 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 152: *N-Metil-N-((1S,3S)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina*

Etapla 1: *((1S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino)ciclobutil)metano sulfinato de zinc*

En tres lotes iguales, una mezcla de cloruro de ((1S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino)ciclobutil)metanosulfonilo, ejemplo 25, etapa 7, (1 g, 2,13 mmol) y polvo de Zn (209 mg, 3,2 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h, momento en el que la CL-EM mostró que la reacción se había completado. Los tres lotes se combinaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se agitó en EtOAc (30 ml) a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó. La torta de filtro resultante se disolvió en MeCN (10 ml) y H₂O (20 ml), el eluyente se evaporó para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 89,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (s, 2H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,46 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,28 (m, 4H), 6,63 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,92 (quint, J = 7,53 Hz, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,01 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 2,35-2,45 (m, 16H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,89 (c, J = 9,5 Hz, 4H); CL-EM m/z 434,0 [M+H]⁺

Etapla 2: *N-Metil-7-tosil-N-((1S,3S)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina*

A una solución de ((1S,3S)-3-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino)ciclobutil)metanosulfonato de zinc (100 mg, 0,230 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (129 mg, 0,575 mmol) y K₂CO₃ (95,4 mg, 0,690 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas, momento en el que la CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM m/z 531,1 [M+H]⁺

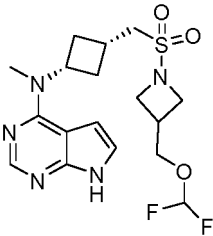
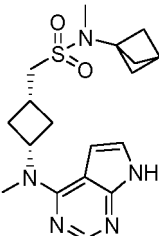
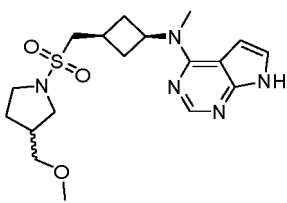
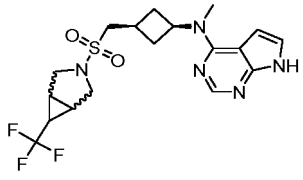
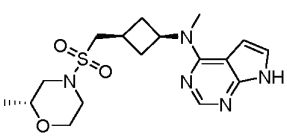
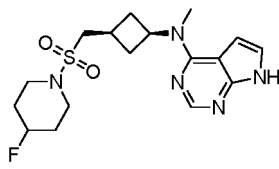
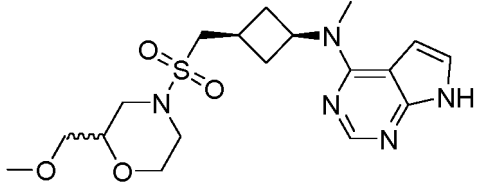
Etapla 3: *N-metil-N-((1S,3S)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina*

A una mezcla de *N-metil-7-tosil-N-((1S,3S)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-amina* (45 mg, 0,085 mmol) en THF (4 ml) y EtOH (4 ml) se le añadió la solución de NaOH (45,1 mg, 1,13 mmol) en H₂O (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, momento en el que la CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1 ml, 2 N) a 25 °C y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 21,2 mm * 8 µm, Fase móvil: de 27 % de MeCN en agua (amoniaco (pH 10)) a 47 % de MeCN en agua (amoniaco (pH 10))) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 15,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,73 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,16 (quint, J = 8,53 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 5H), 2,16 (c, J = 9,0 Hz, 2H); CL-EM m/z 377,0 [M+H]⁺

Las Tablas posteriores enumeran los Ejemplos de referencia 60 - 121, Ejemplos 122 - 125, Ejemplos de referencia 126 - 152 y Ejemplo 153, que se fabricaron usando procedimientos, materiales de partida o intermedios y preparaciones descritos en el presente documento.

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se fabricaron partiendo de cloruro de *cis*-[3-(metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino)ciclobutil]metanosulfonilo (Ejemplo de referencia 25, Etapa 7), de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 25, Etapa 8 (formación de sulfonamida) y el Ejemplo de referencia 25, etapa 9 (desprotección), sustituyendo por la amina apropiada en la Etapa 8.

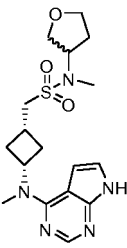
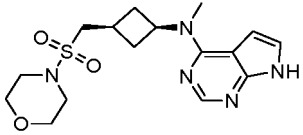
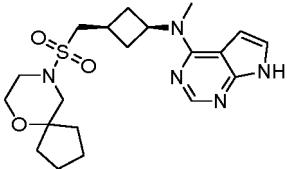
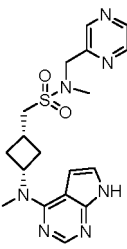
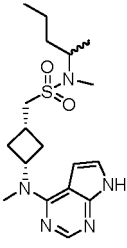
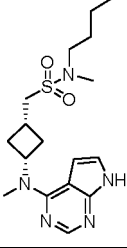
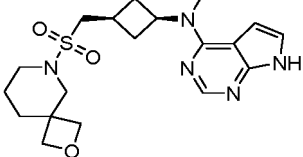
Tabla 1. Los Ejemplos de referencia **60 - 121**, y los Ejemplos **122 - 125** (incluyendo Procedimiento de preparación, estructuras y datos fisicoquímicos). Los Ejemplos de referencia en la tabla posterior están marcados con 'REF'.

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
REF 60	Ej. 120		3,00 minutos ¹ ; 416
REF 61	Ej. 120		2,29 minutos ² ; 398
REF 62	Ej. 120		2,37 minutos ³ ; 394
REF 63	Ej. 120		2,60 minutos ² ; 430
REF 64	Ej. 120	 Quiral	2,26 minutos ² ; 393
REF 65	Ej. 120		2,33 minutos ² ; 382
REF 66	Ej. 120		2,20 minutos ² ; 410

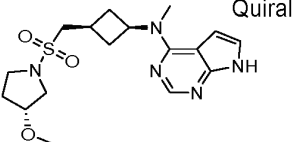
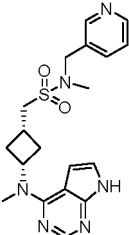
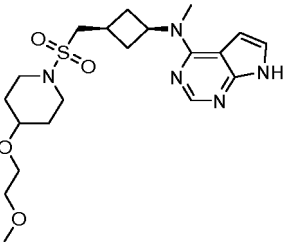
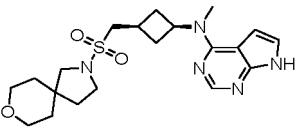
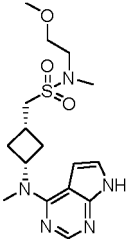
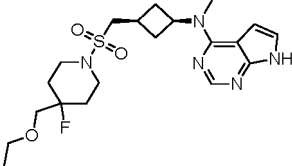
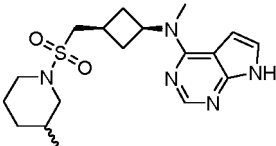
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 67	Ej. 120		2,28 minutos ² ; 394
REF 68	Ej. 120		2,62 minutos ² ; 390
REF 69	Ej. 120		1,96 minutos ² ; 401
REF 70	Ej. 120		2,29 minutos ² ; 398
REF 71	Ej. 120		2,22 minutos ² ; 380
REF 72	Ej. 120		2,31 minutos ² ; 394
REF 73	Ej. 120		2,33 minutos ² ; 394
REF 74	Ej. 120		2,32 minutos ² ; 394

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 75	Ej. 120		2,27 minutos ² ; 380
REF 76	Ej. 120		2,23 minutos ² ; 366
REF 77	Ej. 120		2,59 minutos ² ; 420
REF 78	Ej. 120		2,25 minutos ² ; 402
REF 79	Ej. 120		2,71 minutos ² ; 380
REF 80	Ej. 120		2,62 minutos ² ; 366
REF 81	Ej. 120		2,32 minutos ² ; 406

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 82	Ej. 120		2,30 minutos ² ; 380
REF 83	Ej. 120		2,06 minutos ² ; 401
REF 84	Ej. 120		2,38 minutos ² ; 438
REF 85	Ej. 120		2,36 minutos ² ; 429
REF 86	Ej. 120		2,29 minutos ² ; 368
REF 87	Ej. 120		2,60 minutos ² ; 440
REF 88	Ej. 120		2,64 minutos ² ; 378

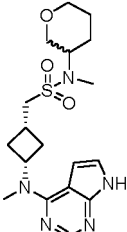
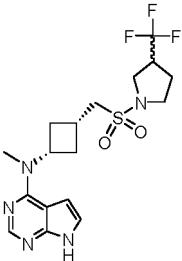
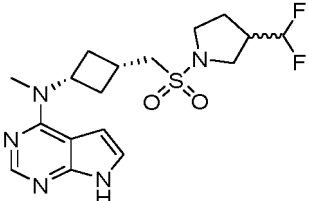
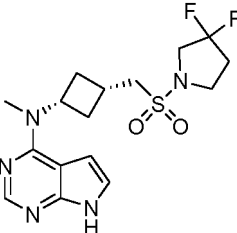
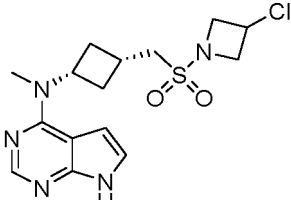
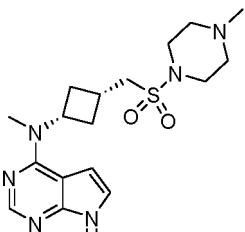
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 89	Ej. 120		2,69 minutos ² ; 432
REF 90	Ej. 120		2,36 minutos ² ; 338
REF 91	Ej. 120		2,31 minutos ² ; 368
REF 92	Ej. 120		2,34 minutos ² ; 380
REF 93	Ej. 120		2,59 minutos ² ; 378
REF 94	Ej. 120		2,43 minutos ² ; 420
REF 95	Ej. 120		2,49 minutos ² ; 364
REF 96	Ej. 120		2,13 minutos ² ; 368
REF 97	Ej. 120		2,48 minutos ² ; 364

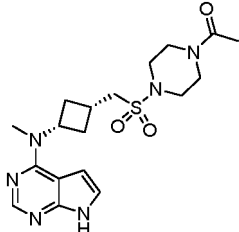
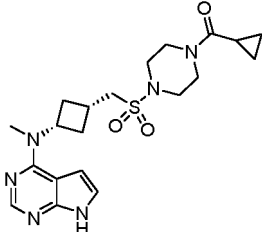
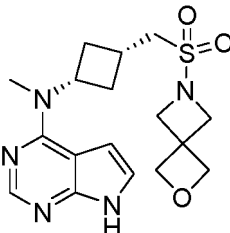
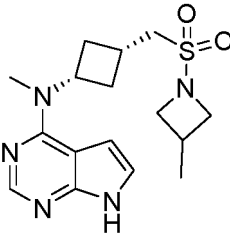
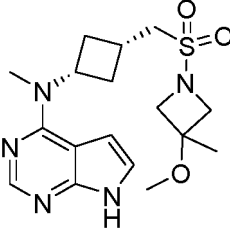
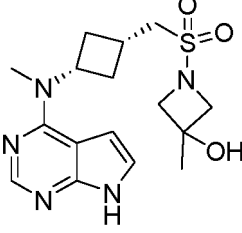
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 98	Ej. 120		2,32 minutos ² ; 368
REF 99	Ej. 120		2,53 minutos ² ; 364
REF 100	Ej. 120		2,34 minutos ² ; 394
REF 101	Ej. 120		2,44 minutos ² ; 394
REF 102	Ej. 120		2,51 minutos ² ; 408
REF 103	Ej. 120		2,39 minutos ² ; 394
REF 104	Ej. 120		2,49 minutos ² ; 394

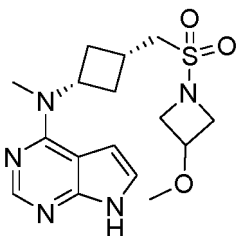
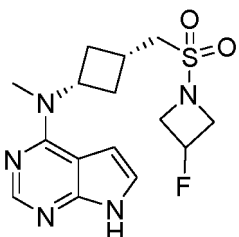
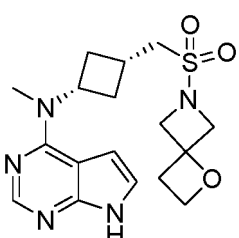
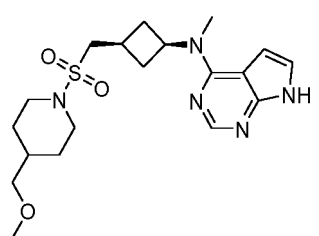
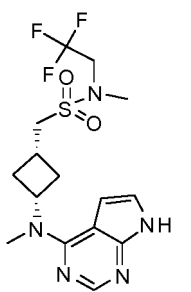
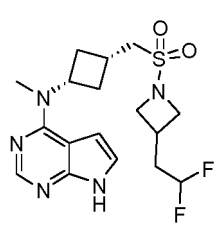
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
REF 105	Ej. 120		2,37 minutos ² ; 394
REF 106	Ej. 120		2,38 minutos ⁴ ; 418
REF 107	Ej. 120		2,19 minutos ⁴ ; 400
REF 108	Ej. 120		1,94 minutos ⁵ ; 386
REF 109	Ej. 120		2,03 minutos ⁴ ; 370
REF 110	Ej. 120		2,25 minutos ¹ ; 379

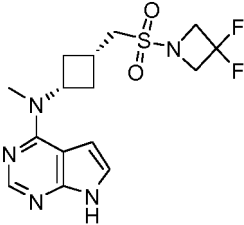
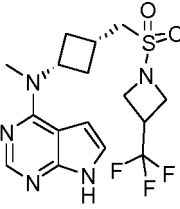
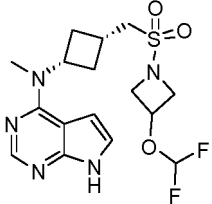
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 111	Ej. 120		2,66 minutos ¹ ; 407
REF 112	Ej. 120		2,85 minutos ¹ ; 433
REF 113	Ej. 120		2,61 minutos ¹ ; 378
REF 114	Ej. 120		2,86 minutos ¹ ; 350
REF 115	Ej. 120		2,82 minutos ¹ ; 380
REF 116	Ej. 120		2,57 minutos ¹ ; 366

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
REF 117	Ej. 120		2,71 minutos ¹ ; 366
REF 118	Ej. 120		2,71 minutos ¹ ; 354
REF 119	Ej. 120		2,69 minutos ¹ ; 378
REF 120	Ej. 120		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,61 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 5,07-5,15 (m, 1H), 3,60 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,18-3,25 (m, 10H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 3H), 1,12-1,23 (m, 2H); 2,408 minutos ¹ ; 408
REF 121	Ej. 120		2,53 minutos ² ; 392
122	Ej. 120		10,22 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (tt, J = 55,0, 4,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (sept, J = 7,1 Hz, 1H), 2,49-2,70 (m, 3H), 2,07-2,24 (m, 4H); 2,98 minutos ¹ ; 399,9

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
123	Ej. 120		10,32 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,12-5,20 (m, 1H), 4,33 (t, J = 12,1 Hz, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 2H); 2,87 minutos ¹ , 372
124	Ej. 120		10,04 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,07 (2, J = 3,51 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5, 1H), 5,11-5,19 (m, 1H), 4,19 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 2H), 3,21-3,34 (m, 4H), 3,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,48-2,69 (m, 3H), 2,11 (cd, J = 9,5, 2,5 Hz, 2H); 3,07 minutos ¹ , 404
125	Ej. 120		10,15 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,25 (t, J = 72 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51-2,69 (m, 3H), 2,07-2,14 (m, 2H); 2,97 minutos ¹ , 402

1. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Xtimate C18 5 x 30 mm, 3 μ m; Fase móvil: 0,0375 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,0187 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 99,0 % de H₂O/1,0 % de acetonitrilo lineal hasta 95 % de H₂O/5 % de acetonitrilo en 1,0 min, entonces de 95,0 % de H₂O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 0 % de H₂O/100 % de acetonitrilo en 5 min, MANTENER a 0 % de H₂O/100 % de acetonitrilo a 8 min; Caudal: 1,2 ml/min.

2. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Xbridge C18 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: 0,0375 % de TFA en H₂O; Fase móvil B: 0,01875 % de TFA en acetonitrilo; Gradiente 99 % de H₂O/1 % de acetonitrilo a 100 % de acetonitrilo en 4 min; caudal 0,8 ml/min.

3. Condiciones para HPLC analítica. Columna Xbridge C18 2,1 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: 0,05 % de NH₄OH en H₂O; Fase móvil B: 100 % de acetonitrilo; Gradiente 95 % de H₂O/5 % de acetonitrilo a 100 % de acetonitrilo en 3,40 min., MANTENER a 100 % de acetonitrilo durante 0,8 min; Caudal 0,8 ml/min.

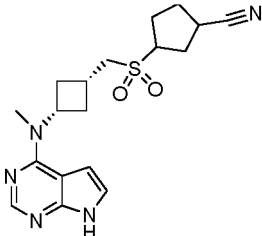
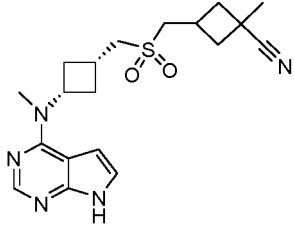
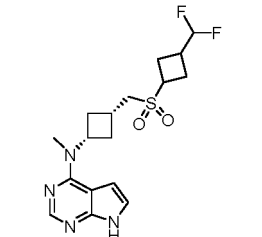
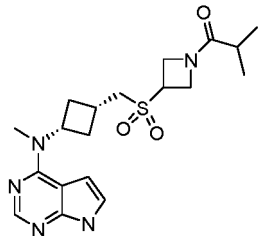
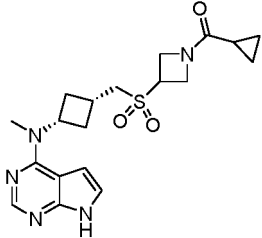
4. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: 0,03 % de NH₄OH en agua; Fase móvil B: 0,03 % de NH₄OH en acetonitrilo; Gradiente: 95 % de H₂O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo a 5,0 min; Caudal: 2 ml/min.

5. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Fase móvil A: 0,03 % de NH₄OH en agua; Fase móvil B: 0,03 % de NH₄OH en acetonitrilo; Gradiente: 95 % de H₂O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo a 5,0 min; Caudal: 2 ml/min.

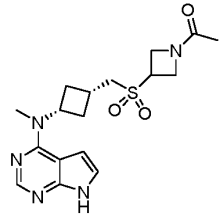
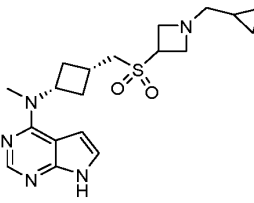
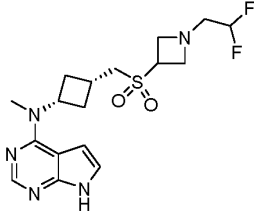
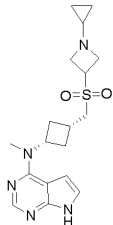
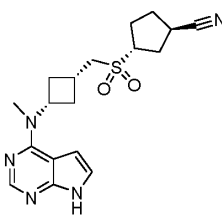
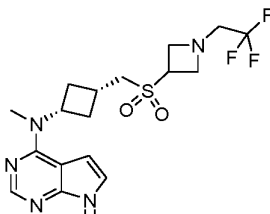
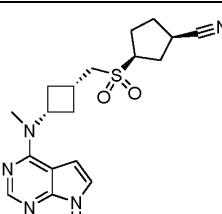
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se fabricaron partiendo de 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metilo (Ejemplo de referencia 25, Etapa 4), de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 140 Etapa 1 (desplazamiento de tosilato con reactivo de tioacetato) y el Ejemplo de referencia 33, etapa 2 (oxidación), sustituyendo por el tioacetato apropiado en la Etapa 1

En determinados casos, los compuestos se elaboran adicionalmente tal como en el Ejemplo de referencia 140, etapa 5, usando el electrófilo apropiado.

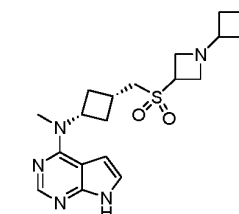
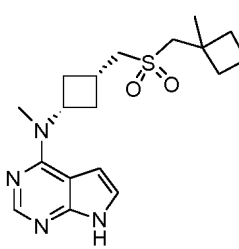
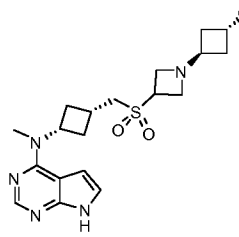
Tabla 2. Ejemplos de referencia ('REF') 126 - 140 (incluyendo Procedimiento de preparación, estructuras y datos fisicoquímicos).

Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
126	Ej. 140		2,72 minutos ¹ ; 374
127	Ej. 140		2,87 minutos ¹ ; 388
128	Ej. 140		2,86 minutos ¹ ; 385
129	Ej. 140		2,74 minutos ¹ ; 406
130	Ej. 140		2,68 minutos ¹ ; 404

(continuación)

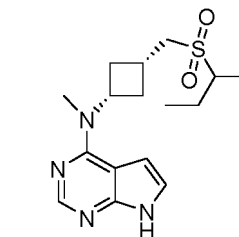
Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
131	Ej. 140		2,49 minutos ¹ ; 378
132	Ej. 140		2,39 minutos ¹ ; 390
133	Ej. 140		2,38 minutos ¹ ; 400
134	Ej. 140		2,23 minutos ¹ ; 376
135	Ej. 140		2,70 minutos ¹ ; 374
136	Ej. 140		2,86 minutos ¹ ; 418
137	Ej. 140		2,66 minutos ¹ ; 374

(continuación)

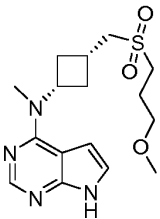
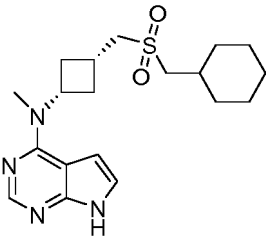
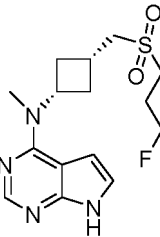
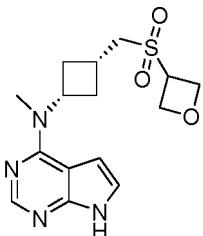
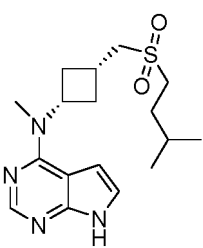
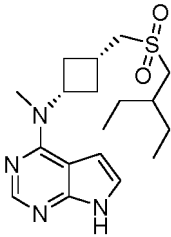
Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
138	Ej. 140		2,36 minutos ¹ ; 390
139	Ej. 140		9,96 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,16 (quint, J = 7,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,16-3,18 (m, 4H), 2,50-2,83 (m, 7H), 2,15 (c, J = 10,5 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H); 3,13 minutos ¹ , 399
140	Ej. 140		10,35 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,14 (quint, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (quint, J = 6,5 Hz, 1H), 3,86 (quint, J = 7,53 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 4H), 3,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53-2,74 (m, 3H), 1,95-2,16 (m, 6H); 2,405 minutos ¹ , 420
1. Condiciones para HPLC analítica Columna: Xtimate C18 5 x 30 mm, 3 μm; Fase móvil: 0,0375 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,0187 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 99,0 % de H ₂ O/1,0 % de acetonitrilo lineal hasta 95 % de H ₂ O/5 % de acetonitrilo en 1,0 min, entonces de 95,0 % de H ₂ O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 0 % de H ₂ O/100 % de acetonitrilo en 5 min, MANTENER a 0 % de H ₂ O/100 % de acetonitrilo a 8 min; Caudal: 1,2 ml/min.			

Los siguientes compuestos en la Tabla 3 se fabricaron partiendo de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo (Ejemplo de referencia 25, Etapa 7), de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de referencia 152, Etapa 1 (formación de sulfinato sódico) y Etapa 2 (alquilación), sustituyendo por el electrófilo apropiado en la Etapa 2.

- 5 **Tabla 3.** Ejemplos de referencia **141 - 152** y Ejemplo **153** (incluyendo Procedimiento de preparación, estructuras y datos fisicoquímicos). Los Ejemplos de referencia en la tabla posterior están marcados con 'REF'.

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
REF 141	Ej. 152		1,83 minutos ¹ ; 351

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
REF 142	Ej. 152		1,43 minutos ¹ ; 353
REF 143	Ej. 152		2,18 minutos ¹ ; 377
REF 144	Ej. 152		1,44 minutos ¹ ; 341
REF 145	Ej. 152		1,27 minutos ¹ ; 337
REF 146	Ej. 152		1,95 minutos ¹ ; 351
REF 147	Ej. 152		1,94 minutos ¹ ; 365

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
REF 148	Ej. 152		1,39 minutos ¹ ; 365
REF 149	Ej. 152		2,23 minutos ¹ ; 377
REF 150	Ej. 152		1,94 minutos ¹ ; 351
REF 151	Ej. 152		2,19 minutos ² ; 371
REF 152	Ej. 152		9,39 (a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,58 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 5,15 (quint, J = 7,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 4H); 2,99 minutos ¹ , 391
153	Ej. 152		9,73 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,16 (quint, J = 8,53 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 5H), 2,16 (c, J = 9,0 Hz, 2H); 2,88 minutos ¹ , 376

1. Condiciones para HPLC analítica Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % de TFA en H₂O (v/v); Fase móvil B: TFA en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 95,0 % de H₂O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo durante 5 min. Caudal: 2 ml/min.

2. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: 0,03 % de NH₄OH en agua; Fase móvil B: 0,03 % de NH₄OH en acetonitrilo; Gradiente: 95 % de H₂O/5,0 % de acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de acetonitrilo a 5,0 min; Caudal: 2 ml/min.

Ejemplo de referencia 239: *cis-N-((1S,3S)-3-((3,3-Difluorociclobutil)sulfonyl)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: 2-((3,3-difluorociclobutil)tio)benzo[d]tiazol

A una suspensión de disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo (677 mg, 2,04 mmol) y 3,3-difluorociclobutanol (220 mg, 2,04 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió trifenilfosfina (747 mg, 2,85 mmol, 1,4 equiv.) a 20 °C. En 30 minutos, el análisis de CL-EM de la solución de color amarillo resultante indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NaOH 1 N (ac.) (2 x 10 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con DCM (1 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino que se purificó por medio de cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc, gradiente de Hep 5-30 %) para proporcionar el material deseado en forma de un sólido de color blanco (421 mg, 80 % de rendimiento, puro al 60 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

RMN de ¹H en bruto (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85-7,94 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,37, 7,24, 8,22 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 4,16-4,32 (m, 1H), 3,19-3,38 (m, 2H), 2,69-2,87 (m, 2H)

Etapa 2: 2-((3,3-difluorociclobutil)sulfonyl)benzo[d]tiazol

A una solución de 2-((3,3-difluorociclobutil)sulfonyl)benzo[d]tiazol (421 mg, 0,98 mmol basado en un 60 % de pureza) en DCM (20 ml) se le añadió mCPBA (550 mg, 2,45 mmol, 2,5 equiv.) en una porción. La reacción resultante se agitó durante 12 horas hasta que el material de partida se hubo consumido como se determinó por CL-EM. La mezcla se diluyó con 10 ml de DCM y se lavó con Na₂CO₃ saturado (3x 10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y entonces se adsorbieron sobre celite y se purificaron por cromatografía en columna (ISCO SiO₂, 10-30 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco en bruto. Una purificación adicional por cromatografía en columna (10-25 % de EtOAc/Hex) proporcionó 2-((3,3-difluorociclobutil)tio)benzo[d]tiazol (186 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,23 (dd, J = 1,37, 7,61 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,40, 7,60 Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H)

Etapa 3: Preparación del sulfonato sódico

A una solución de 2-((3,3-difluorociclobutil)tio)benzo[d]tiazol (186 mg, 0,643 mmol) en MeOH se añadió NaOMe (solución 0,5 M, 1,54 ml, 0,771 mmol, 1,2 equiv.) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 minutos, momento en el que la TLC indicó que el MP se había consumido. La reacción se concentró y entonces se suspendió con heptano (40 ml). El sólido de color blanco se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa.

RMN ¹H en bruto (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,52-2,66 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 2H)

Etapa 4: *cis-N-((1S,3S)-3-(((3,3-difluorociclobutil)sulfonyl)metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

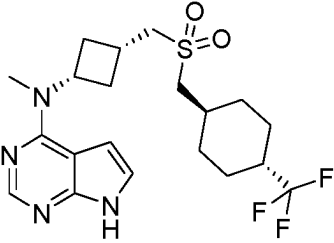
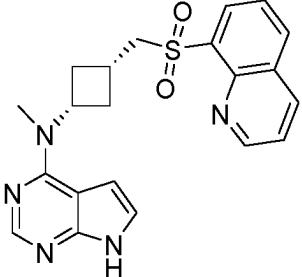
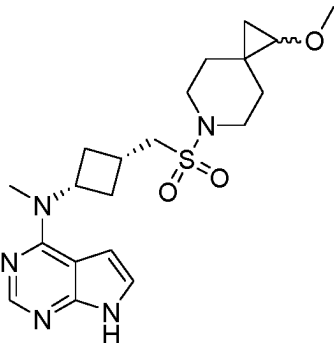
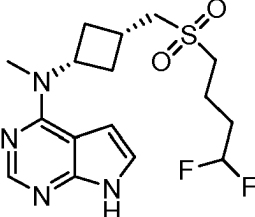
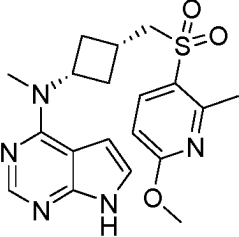
A un vial de 2 dracmas que contenía N-((1S,3S)-3-(yodometil)ciclobutil)-N-metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (111 mg, 0,212 mmol, 1 equiv.), sulfonato en bruto (75 mg, 0,423 mmol, 2,0 equiv.) y K₂CO₃ (146 mg, 1,06 mmol, 5 equiv.) se le añadió DMSO (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h, momento en el que se evaluó que la reacción se había completado por CL-EM. Se añadió MeOH (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos más a 50 °C, momento en el que la CL-EM indicó el pico principal correlacionado con el producto desprotegido. La reacción se concentró y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite transparente. El material en bruto resultante se purificó por medio de HPLC de fase inversa.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 13,83 (s a, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,17 (dd, J = 3,51,2,34 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 3,51, 1,95 Hz, 1 H) 5,12 - 5,30 (m, 1 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,06 - 3,23 (m, 2 H) 3,14 (d, J = 11,71 Hz, 2 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 2,60 - 2,84 (m, 3 H) 2,15 - 2,26 (m, 2 H). CL-EM m/z 371 [M+H]⁺

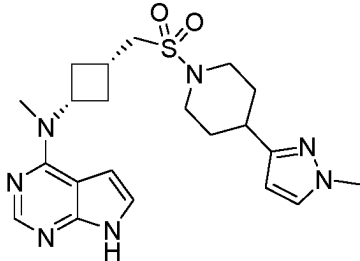
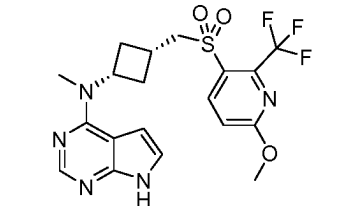
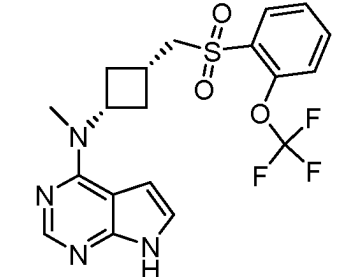
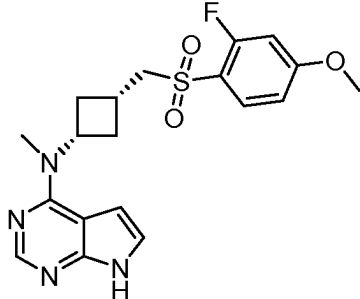
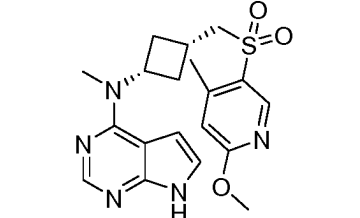
Tabla 3a. Ejemplos de referencia ('REF') 155-181, 184, 185, 190, 194, 195, 219, 228, 232, 239, 243, 245, 246, 248, 254, y 256 (incluyendo Procedimiento de preparación, estructuras y datos fisicoquímicos).

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
155	140		3,16 minutos ¹ ; 388

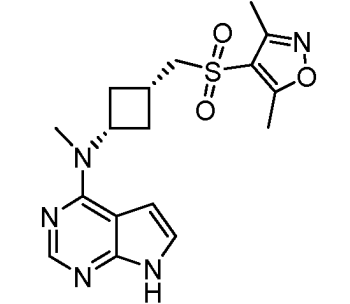
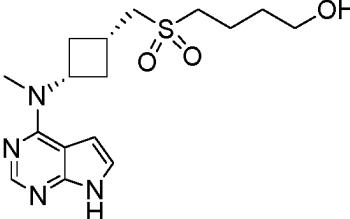
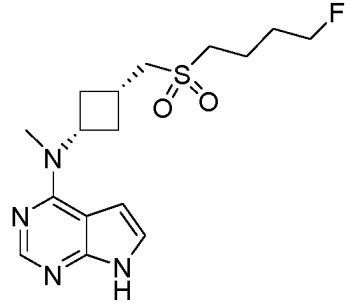
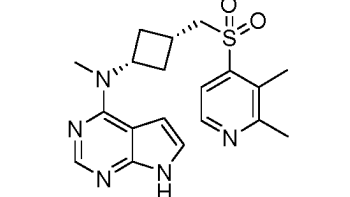
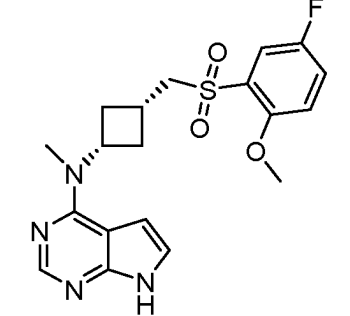
(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
156	152		3,52 minutos ¹ ; 445
158	140		1,74 minutos ² ; 408
159	120		1,99 minutos ² ; 420
160	152		2,88 minutos ¹ ; 373
161	152		3,30 minutos ¹ ; 402

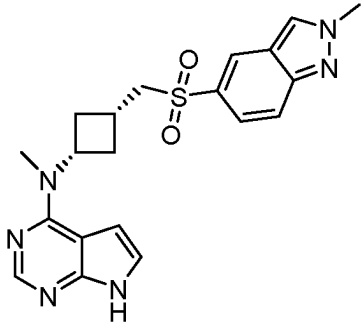
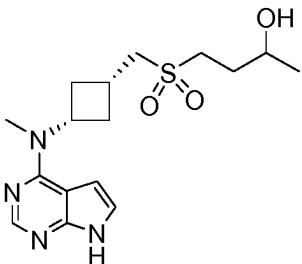
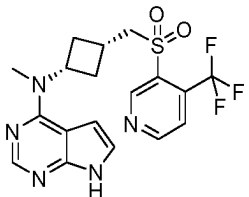
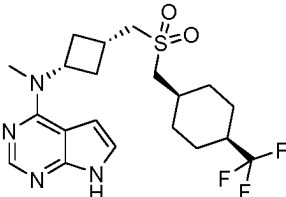
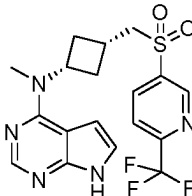
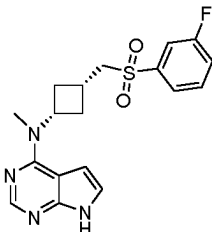
(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
163	120		3,04 minutos ¹ ; 444
165	140		3,50 minutos ¹ ; 456
166	140		1,92 minutos ² ; 415
168	140		1,94 minutos ² ; 405
170	140		3,22 minutos ¹ ; 402

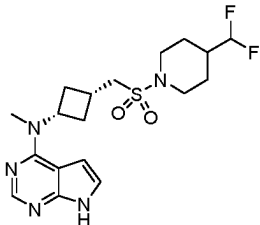
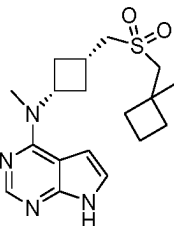
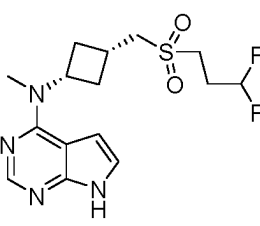
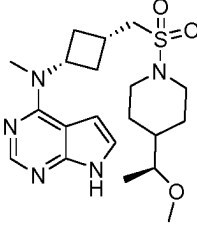
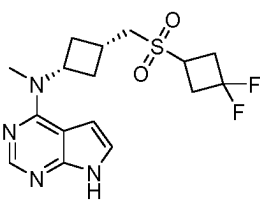
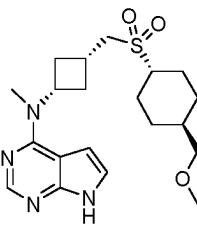
(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
171	140		1,75 minutos ² ; 376
173	152		0,994 minutos ¹ ; 353
174	152		2,72 minutos ¹ ; 355
176	140		2,96 minutos ¹ ; 385,9
178	140		1,88 minutos ² ; 405

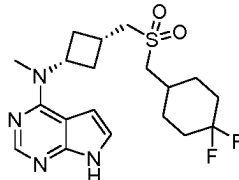
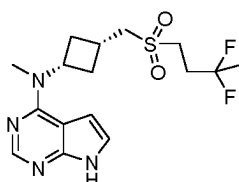
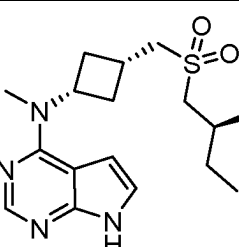
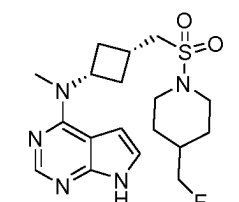
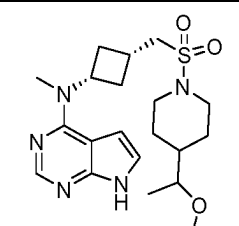
(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
180	140		1,78 minutos ² ; 418
181	152		2,45 minutos ³ ; 353
184	140		3,05 minutos ¹ ; 426
185	152		3,47 minutos ¹ ; 445
190	140		3,36 minutos ¹ ; 426
194	152		3,15 minutos ² ; 375

(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
195	120		3,14 minutos ¹ ; 414
219	152		3,196 minutos ¹ ; 362
228	152		2,67 minutos ¹ ; 359
232	120		3,20 minutos ¹ ; 422
239	239		13,83 (s a, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,17 (dd, J = 3,51,2,34 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 3,51, 1,95 Hz, 1 H) 5,12 - 5,30 (m, 1 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,06 - 3,23 (m, 2 H) 3,14 (d, J = 11,71 Hz, 2 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 2,60 - 2,84 (m, 3 H) 2,15 - 2,26 (m, 2 H). 1,87 minutos ³ ; 371
243	239		3,06 minutos ¹ ; 407

(continuación)

Número de Ejemplo de ref	Procedimiento de preparación	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
245	152		3,19 minutos ¹ ; 413
246	152		2,90 minutos ¹ ; 373
248	152		3,13 minutos ¹ ; 351
254	120		3,06 minutos ¹ ; 396
256	120		3,20 minutos ¹ ; 422

1. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Xtimate C18 5 x 30 mm, 3 μm; Fase móvil: 1,0 % de ACN en agua (0,1 % de TFA) a 5 % de ACN en agua (0,1 % de TFA) en 1 min; entonces de 5,0 % de ACN en agua (0,1 % de TFA) a 100 % de ACN (0,1 % de TFA) en 5 minutos; MANTENER a 100 % de ACN (0,1 % de TFA) durante 2 minutos; de vuelta a 1,0 % de ACN en agua (0,1 % de TFA) a 8,01 min, y MANTENER dos minutos. Caudal: 1,2 ml/min.

2. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0 % de H₂O/5,0 % de Acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de Acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de Acetonitrilo a 5,0 min. Caudal: 2 ml/min.

3. Condiciones para HPLC analítica. : Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de TFA en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 95,0 % de H₂O/5,0 % de Acetonitrilo lineal hasta 5 % de H₂O/95 % de Acetonitrilo en 4,0 min, MANTENER a 5 % de H₂O/95 % de Acetonitrilo a 5,0 min. Caudal: 2 ml/min.

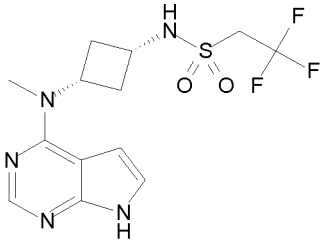
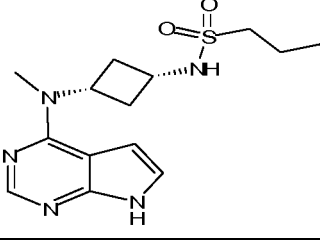
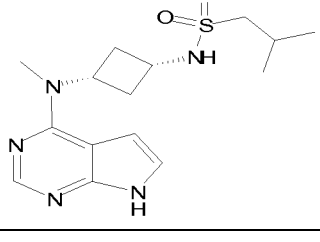
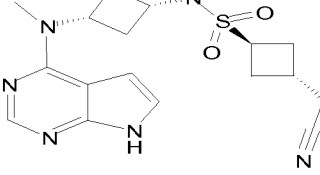
Evaluación biológica

Ensayo enzimático Caliper de JAK con ATP 1 mM

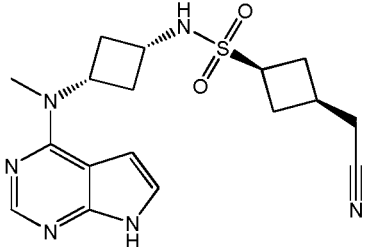
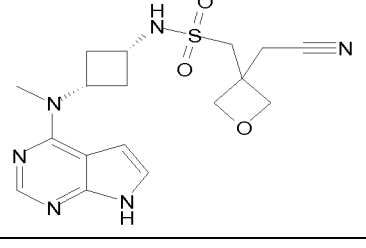
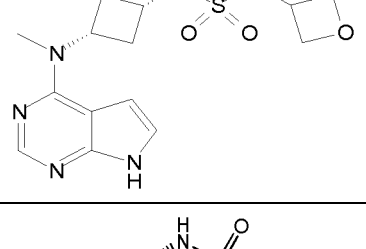
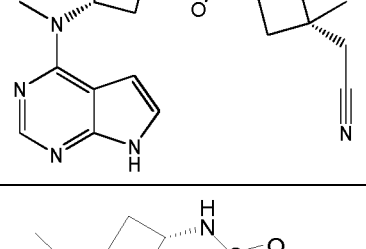
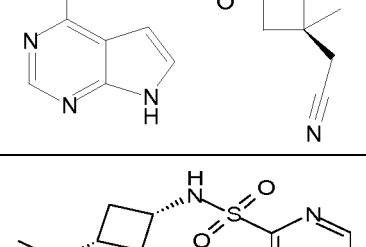
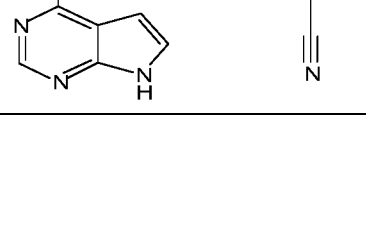
El artículo de ensayo se solubilizó en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración madre de 30 mM. Se creó una dilución en serie semilogarítmica de 11 puntos en DMSO con una concentración máxima de 600 μ M. La placa de los compuestos de ensayo también contenía pocillos de control positivo que contenían un inhibidor conocido para definir la inhibición al 100% y pocillos de control negativo que contenían DMSO para definir la falta de inhibición. Las placas de compuesto se diluyeron de 1 a 60, dando como resultado una concentración máxima del compuesto de ensayo de 10 μ M y una concentración de DMSO del 2 %.

El artículo de ensayo y los controles de ensayo se añadieron a una placa de 384 pocillos. Las mezclas de reacción contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01%, 0,0005 % de Tween 20, ATP 1 mM y sustrato de péptido 1 μ M. Los ensayos de JAK1 y TYK2 contenían 1 μ M del péptido IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) y los ensayos de JAK2 y JAK3 contenían 1 μ M del péptido JAKtide (FITC-KGEEEEYFELVKK). Los ensayos se iniciaron mediante la adición de las enzimas JAK1 20 nM, JAK2 1 nM, JAK3 1 nM o TYK2 1 nM y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas para JAK1, 60 minutos para JAK2, 75 minutos para JAK3 o 135 minutos para TYK2. Las concentraciones enzimáticas y los tiempos de incubación se optimizaron para cada preparación de nueva enzima y se modificaron ligeramente con el paso del tiempo para asegurar una fosforilación del 20%-30%. Los ensayos se detuvieron con una concentración final de EDTA 10 mM, reactivo de recubrimiento al 0,1% y HEPES 100 mM, pH = 7,4. Las placas de ensayo se colocaron en un instrumento Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) y se muestreó cada pocillo usando condiciones de separación adecuadas para medir el péptido no fosforilado y fosforilado.

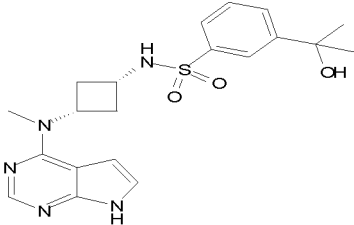
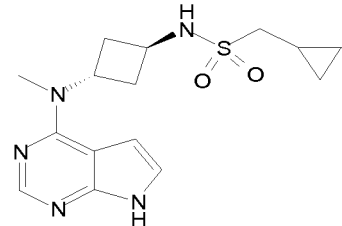
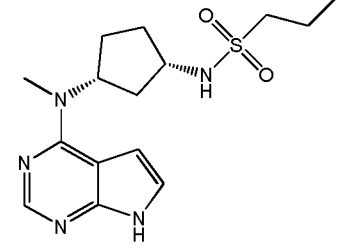
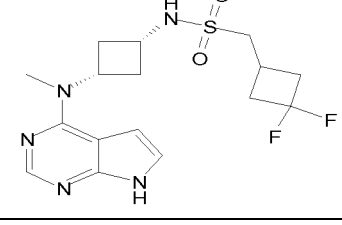
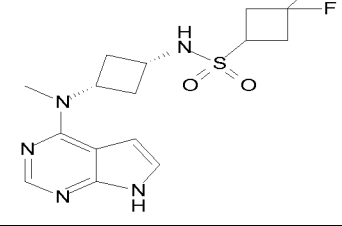
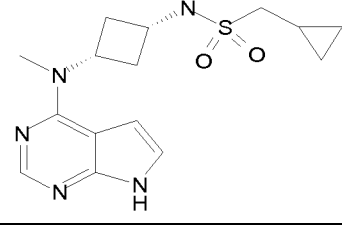
Tabla 4. Datos para el ensayo enzimático Caliper™ de JAK con ATP 1 mM (los Ejemplos 55, 122 a 125 y 153 son compuestos de la invención; los Ejemplos restantes son Ejemplos de referencia).

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	1	0,022	0,381	> 9,220	1,020
	2	0,029	0,803	> 10,000	1,250
	3	0,014	0,542	> 10,000	0,479
	4B	0,006	0,607	> 10,000	0,965

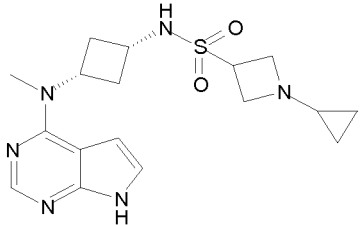
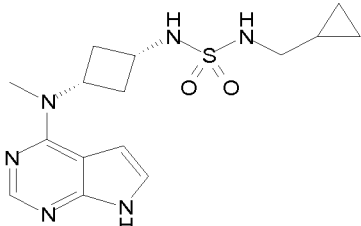
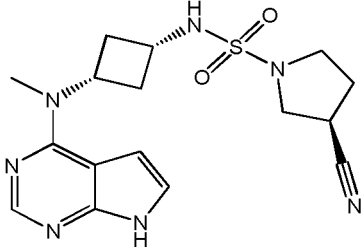
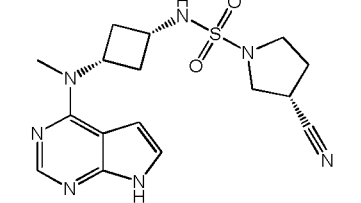
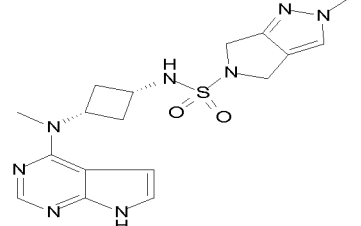
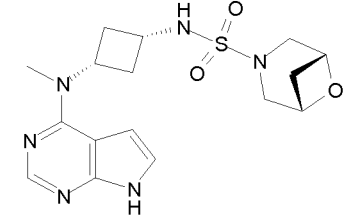
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	4A	0,018	1,400	> 10,000	2,710
	5	0,006	0,313	8,090	0,878
	6	0,028	0,933	> 10,000	2,380
	7A	0,031	2,020	> 10,000	5,240
	7B	0,016	0,750	> 10,000	2,440
	8	0,003	0,700	> 10,000	0,260

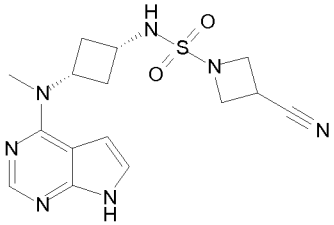
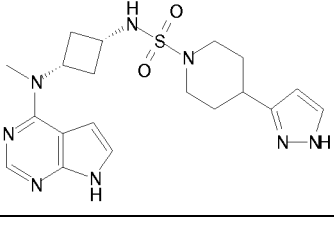
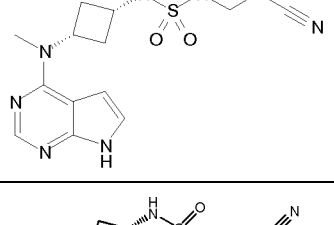
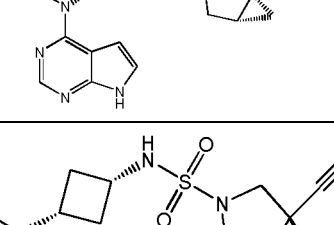
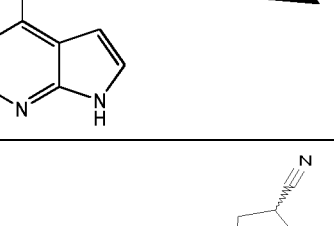
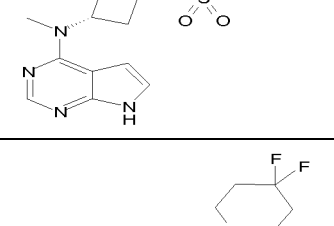
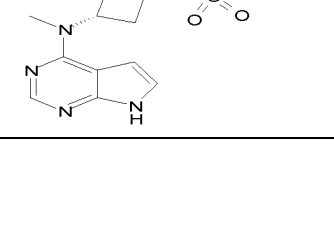
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	9	0,231	5,630	> 10,000	6,670
	10	1,030	7,180	> 10,000	> 10,000
	11	0,029	0,574	5,950	2,040
	12	0,006	0,413	> 9,670	0,770
	13	0,005	0,177	8,840	0,323
	14	0,042	1,200	> 10,000	1,870

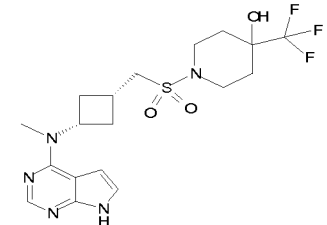
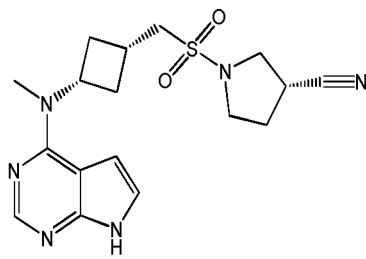
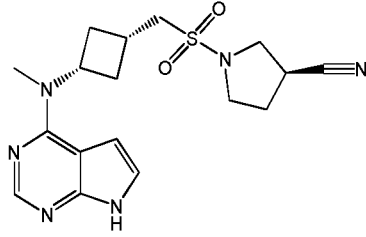
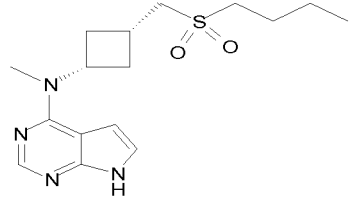
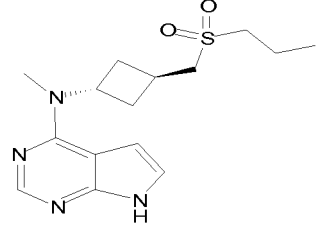
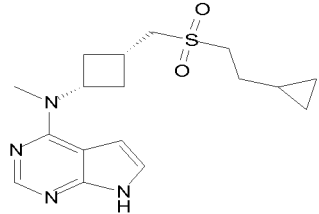
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	15	0,006	0,597	> 10,000	4910
	16	0,051	1,100	> 10,000	1,780
	17A	0,005	0,308	> 10,000	0,337
	17B	0,013	0,434	> 9,770	1,120
	18	0,046	1,080	> 10,000	7,380
	19	0,034	1,150	> 10,000	2,030

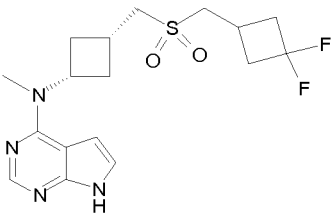
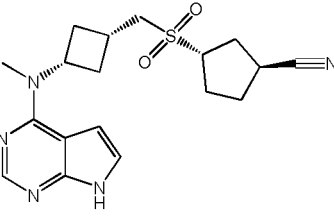
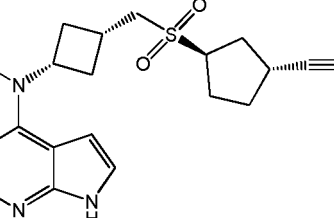
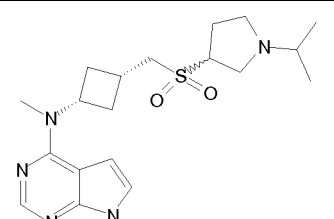
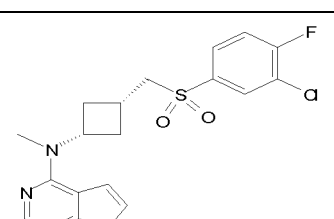
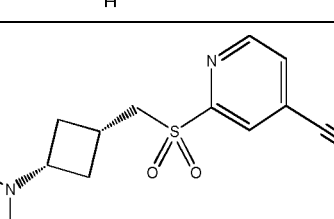
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	20	0,004	0,171	5,500	0,332
	21	0,001	0,052	3,120	0,365
	22	0,022	0,412	> 10,000	1,190
	23	0,008	0,551	> 10,000	0,565
	27	0,017	0,987	> 10,000	1,970
	24	0,241	3,370	> 10,000	7,870
	25	0,009	0,373	> 10,000	0,713

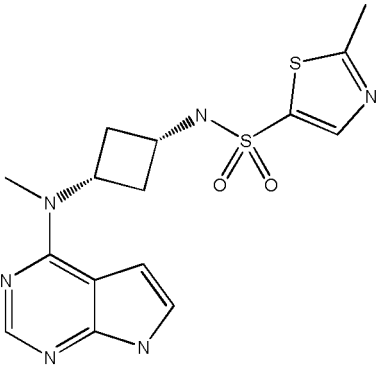
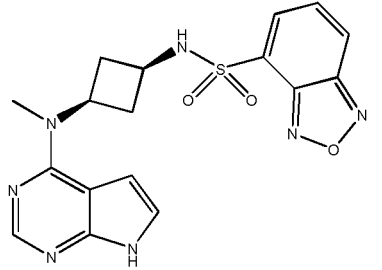
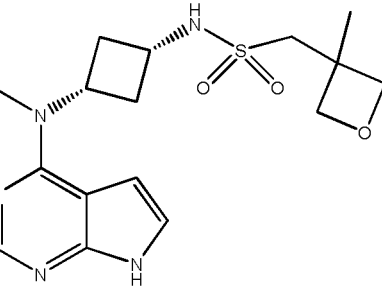
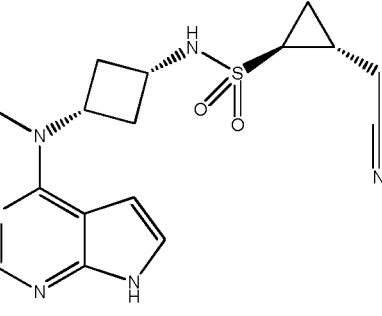
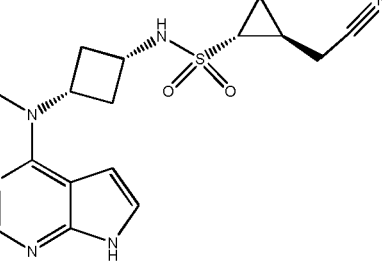
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	26	0,006	0,088	1,880	0,358
	28	0,005	0,179	5,270	0,444
	29	0,017	0,372	> 9,930	1,100
	30	0,009	0,220	> 6,710	0,553
	31	0,067	0,946	> 10,000	3,610
	32	0,014	0,426	> 10,000	1,460

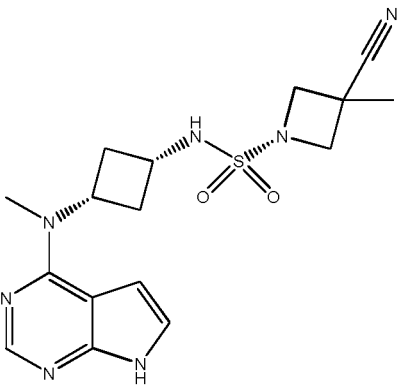
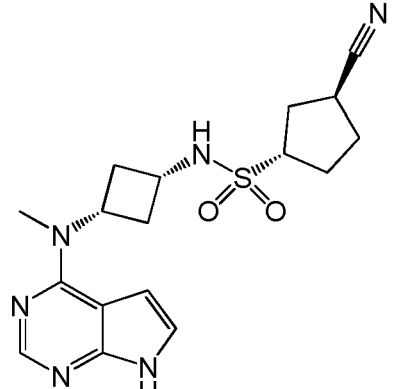
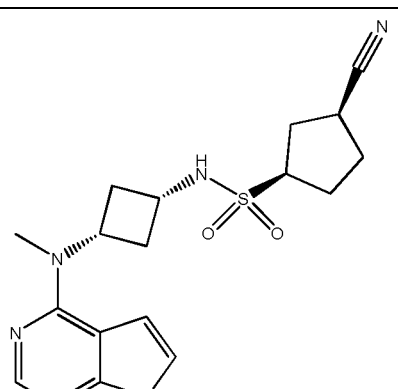
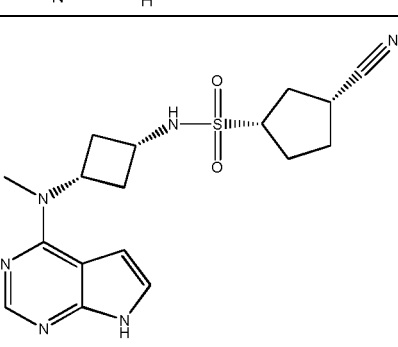
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	33	0,005	0,161	6,570	0,582
	34B	0,009	0,309	> 10,000	0,840
	34A	0,037	0,801	> 10,000	3,280
	35	0,106	3,760	> 10,000	> 10,000
	36	0,004	0,085	3,190	0,242
	37	0,006	0,569	> 8,880	0,418

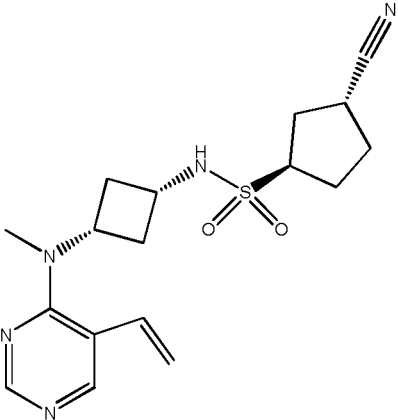
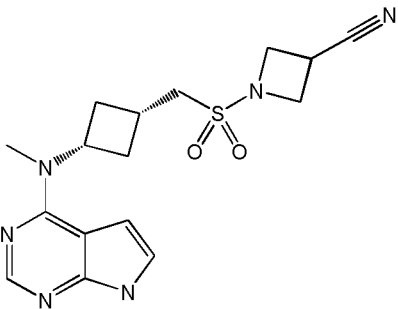
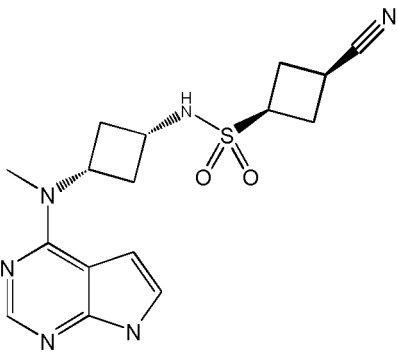
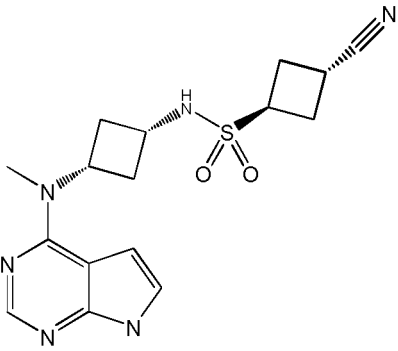
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	38	0,0046	0,512	> 10,000	0,546
	39	0,001	0,061	4,264	0,013
	40	0,007	0,559	7,282	0,864
	41A	0,007	0,150	5,228	0,415
	41B	0,006	0,362	> 10,000	0,667

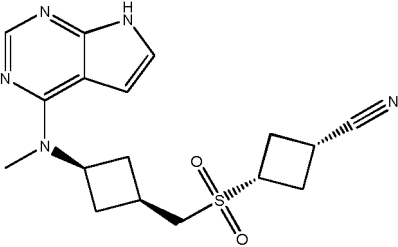
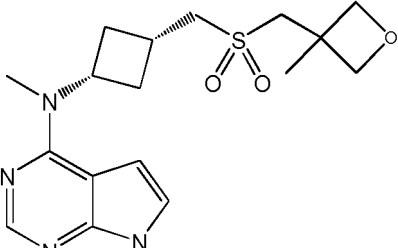
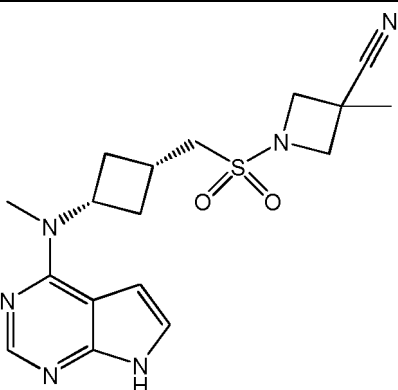
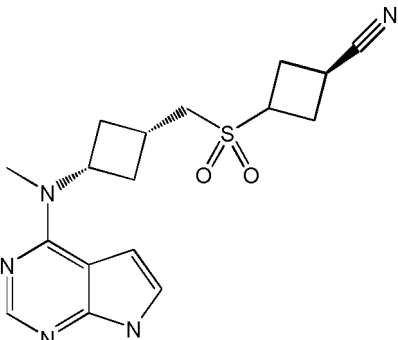
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	42	0,004	0,276	> 8,299	0,576
	43A	0,023	0,909	> 10,000	2,398
	43B	0,007	0,553	> 10,000	0,445
	43C	0,026	1,021	> 10,000	1,575

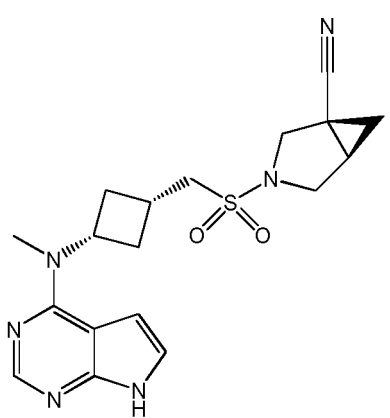
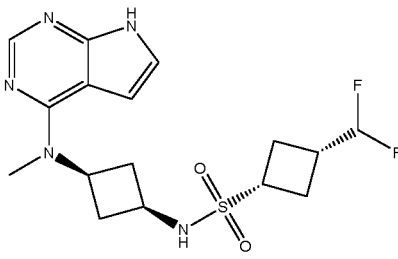
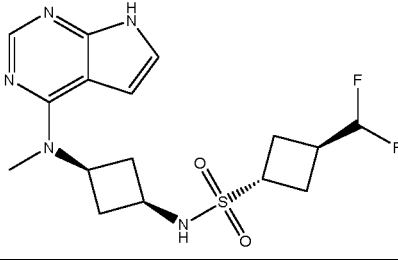
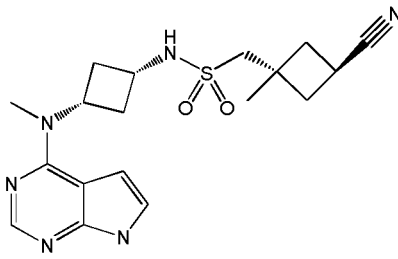
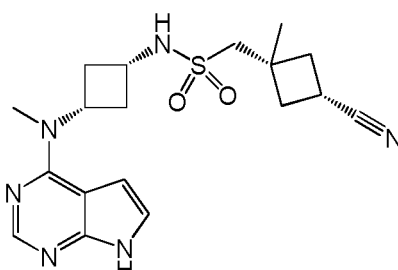
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	43D	0,008	0,805	> 10,000	1,024
	44	0,006	0,133	5,824	0,485
	45	0,011	0,361	8,782	0,899
	46	0,008	0,447	> 10,000	1,035

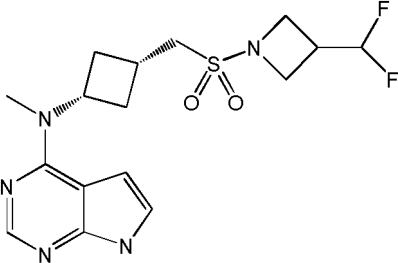
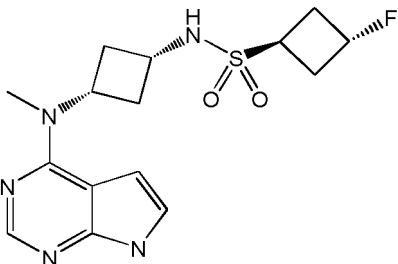
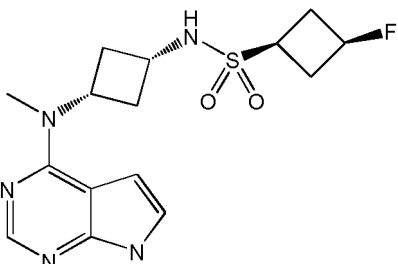
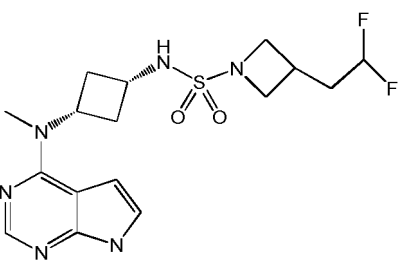
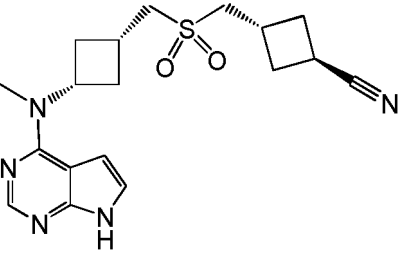
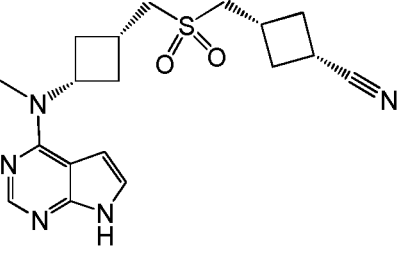
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	47	0,009	0,474	> 10,000	2,134
	48	0,009	0,231	> 10,000	1,085
	49	0,003	0,115	3,491	0,682
	50	0,004	0,136	7,155	0,570

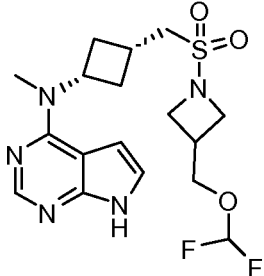
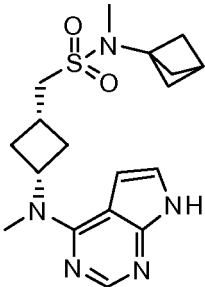
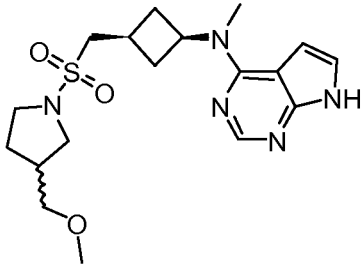
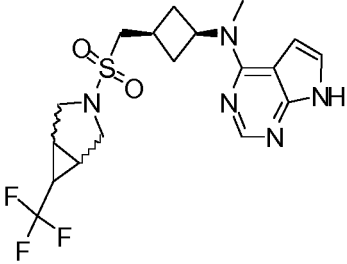
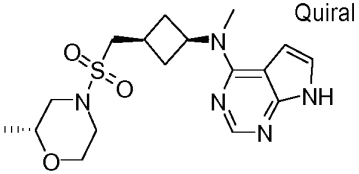
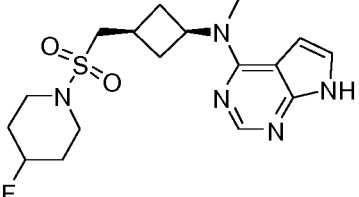
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	51	0,012	0,293	> 10,000	0,777
	52	0,001	0,083	5,244	0,185
	53	0,003	0,226	> 9,859	0,376
	54A	0,002	0,132	4,599	0,246
	54B	0,002	0,466	> 10,000	0,825

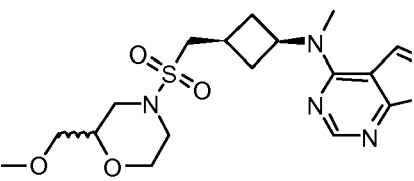
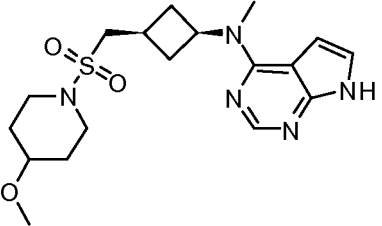
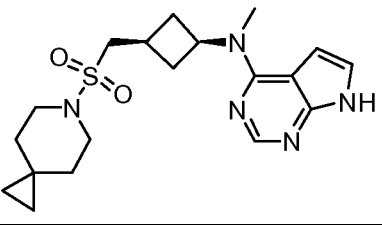
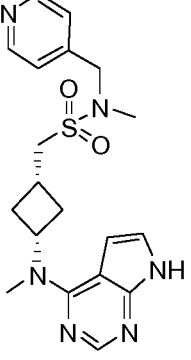
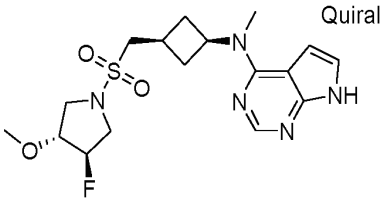
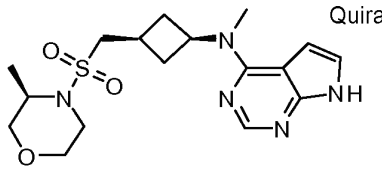
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	55	0,007	0,150	5,228	0,415
	56	0,018	0,670	> 10,000	0,630
	57	0,008	0,266	> 10,000	0,238
	58	0,003	0,318	> 9,567	0,687
	59A	0,02	0,585	> 10,00	2,883
	59B	0,009	0,474	> 10,000	2,134

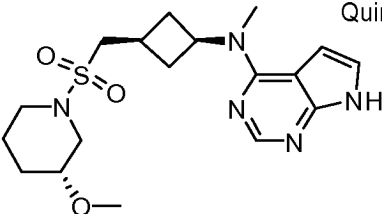
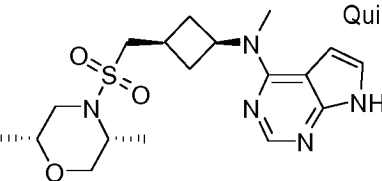
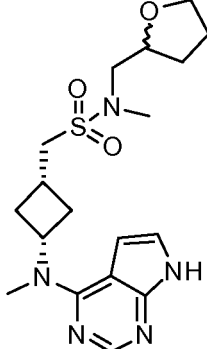
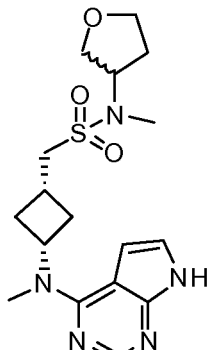
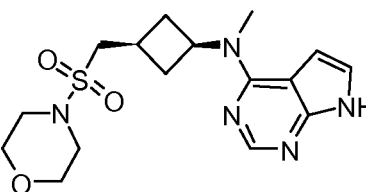
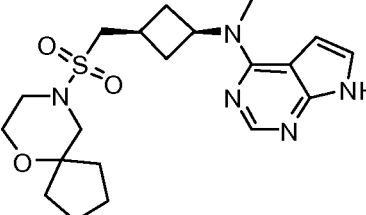
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	60	0,019	0,571	10,000	3,829
	61	0,028	0,523	10,000	0,832
	62	0,092	2,330	10,000	5,401
	63	0,096	2,896	10,000	8,507
	64	0,070	1,165	10,000	2,631
	65	0,024	0,464	10,000	1,167

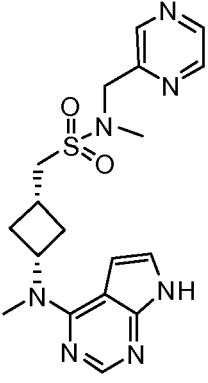
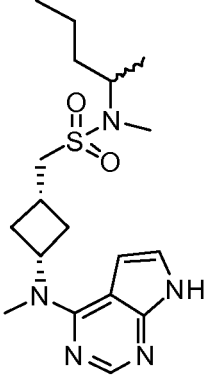
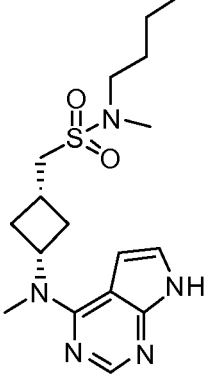
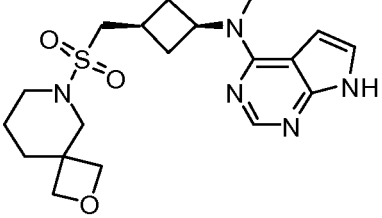
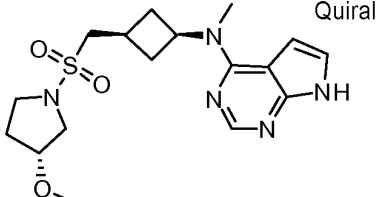
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	66	0,064	1,468	10,000	2,833
	67	0,086	2,500	10,000	5,895
	68	0,020	0,632	10,000	3,657
	69	0,086	1,059	10,000	3,664
	70	0,039	0,563	10,000	1,339
	71	0,096	1,368	10,000	2,199

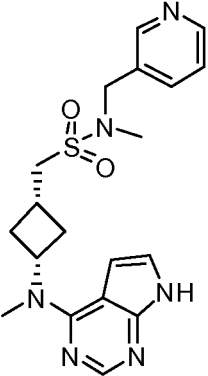
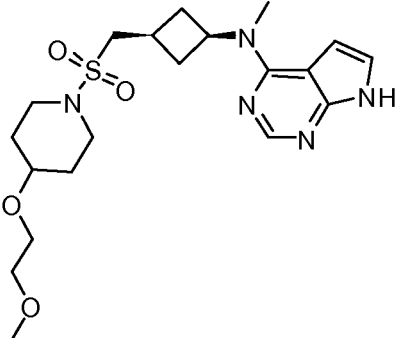
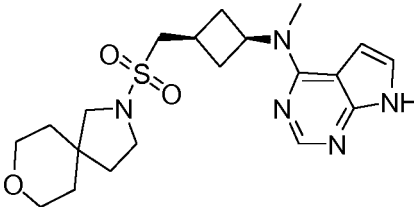
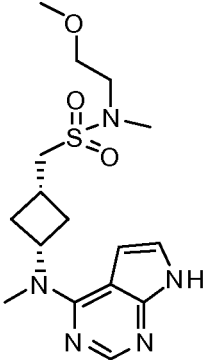
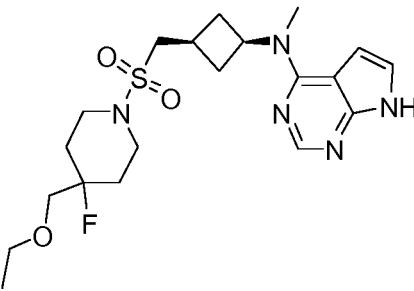
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
 Quiral	72	0,047	1,302	10,000	2,900
 Quiral	73	0,085	1,287	10,000	2,630
	74	0,062	2,363	10,000	7,717
	75	0,042	1,043	10,000	2,342
	76	0,042	0,971	10,000	1,586
	77	0,086	2,401	10,000	3,853

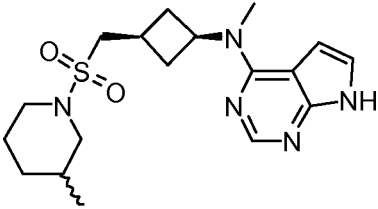
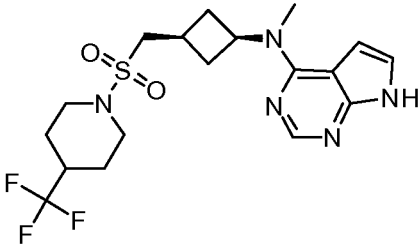
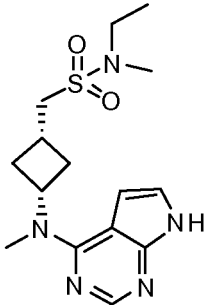
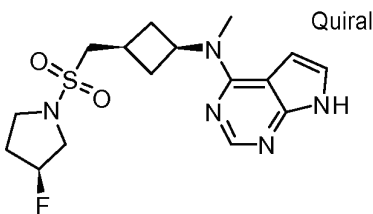
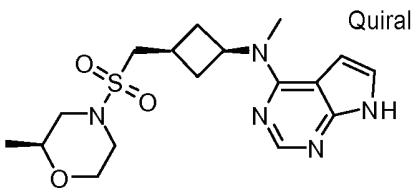
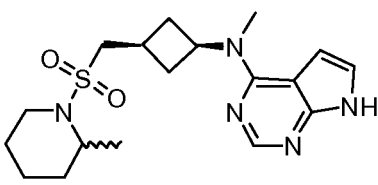
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	78	0,070	1,706	10,000	5,981
	79	0,056	3,324	10,000	2,923
	80	0,017	0,886	10,000	2,203
	81	0,013	0,455	10,000	1,109
	82	0,054	1,483	10,000	2,499

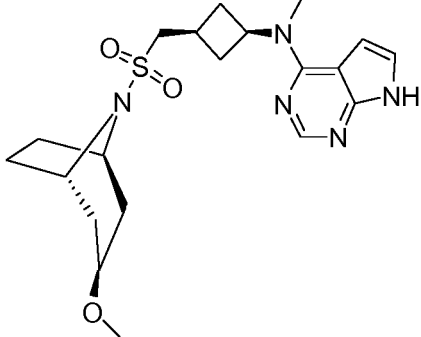
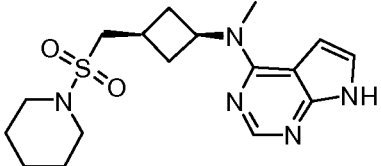
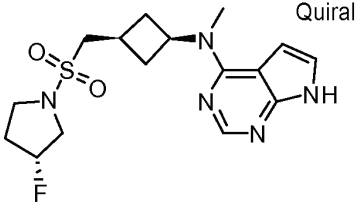
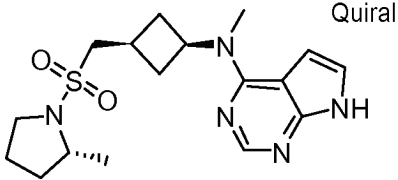
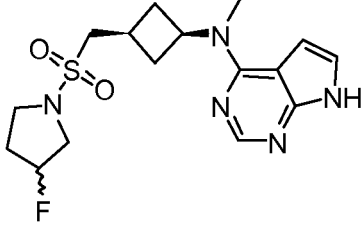
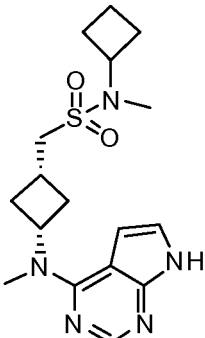
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	83	0,059	1,028	10,000	2,281
	84	0,028	0,963	10,000	1,262
	85	0,099	2,608	10,000	10,000
	86	0,094	1,833	10,000	5,160
	87	0,077	2,393	10,000	10,000

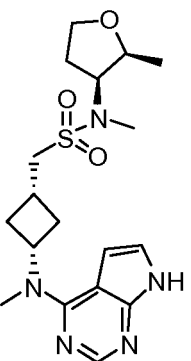
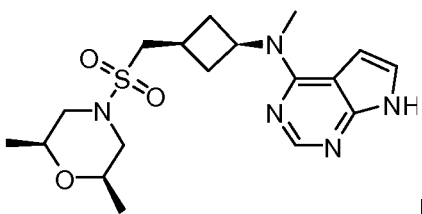
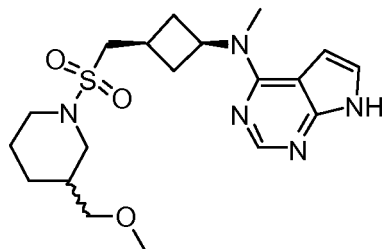
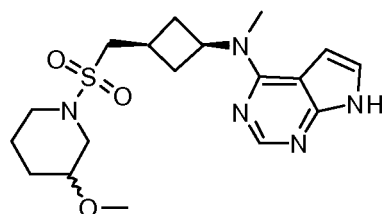
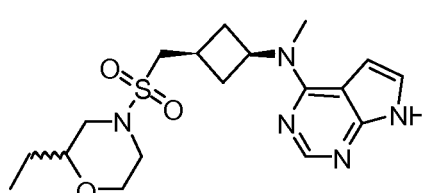
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	88	0,016	0,623	10,000	0,830
	89	0,015	0,835	10,000	1,780
	90	0,066	0,518	10,000	0,946
	91	0,056	0,566	10,000	1,652
	92	0,046	1,259	10,000	2,381
	93	0,057	1,130	10,000	1,460

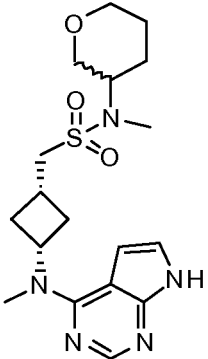
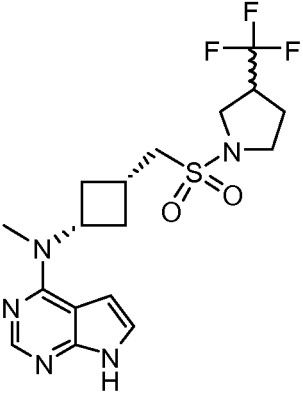
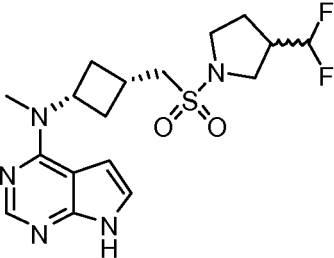
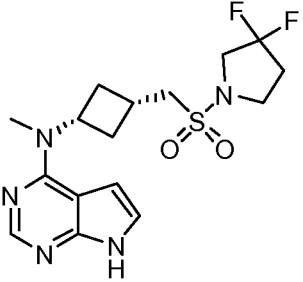
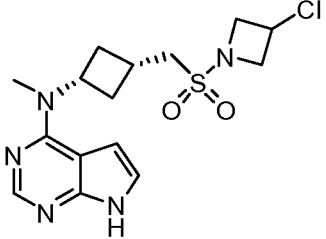
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	94	0,064	2,068	10,000	8,954
	95	0,027	0,555	10,000	0,930
	96	0,023	0,295	10,000	0,551
	97	0,028	0,504	10,000	0,325
	98	0,031	0,414	10,000	0,812
	99	0,013	0,351	10,000	0,507

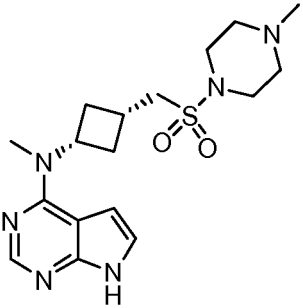
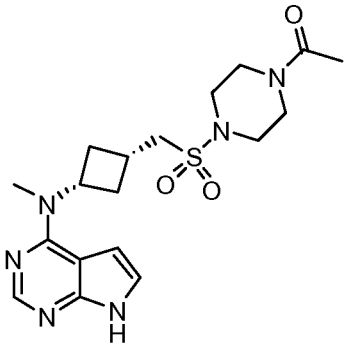
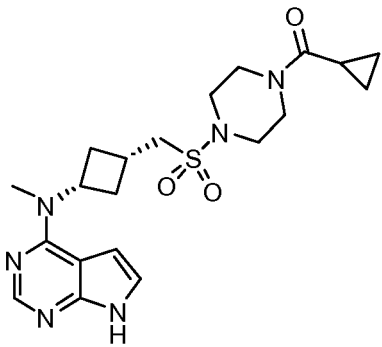
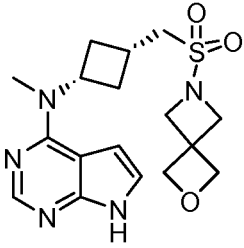
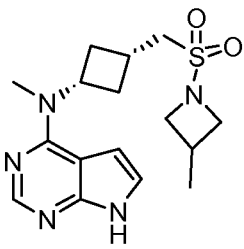
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	100	0,078	1,723	10,000	5,535
	101	0,022	0,523	10,000	2,835
	102	0,028	1,009	10,000	1,185
	103	0,056	2,151	10,000	4,797
	104	0,093	2,324	10,000	4,249

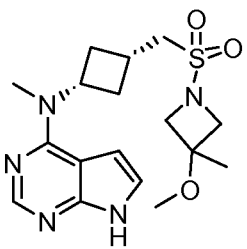
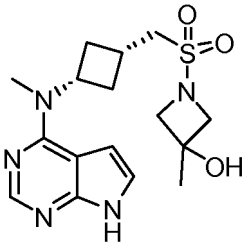
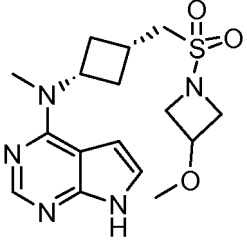
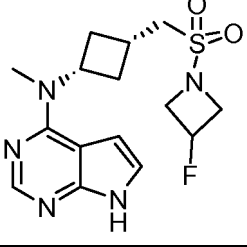
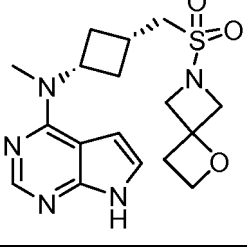
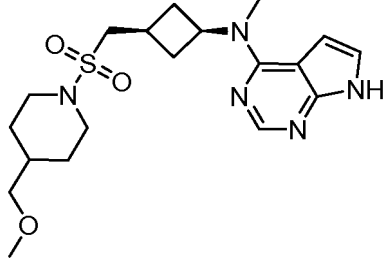
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	105	0,040	1,971	10,000	4,121
	106	0,015	0,573	10,000	1,415
	107	0,014	0,463	10,000	1,105
	108	0,010	0,228	10,000	0,340
	109	0,004	0,060	5,848	0,228

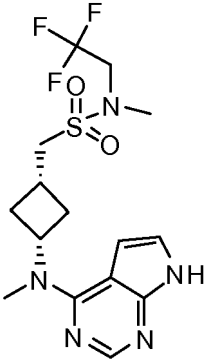
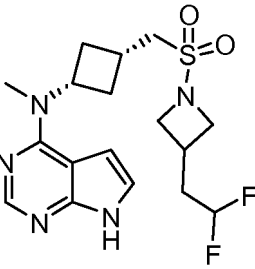
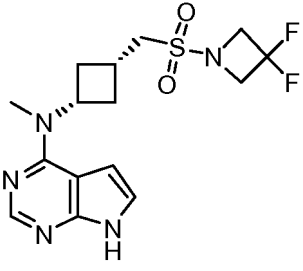
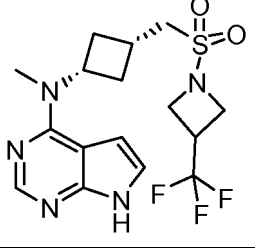
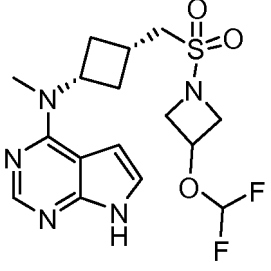
(continuación)

Estructura	Ejemplo	CI ₅₀ de JAK1 (uM)	CI ₅₀ de JAK2 (uM)	CI ₅₀ de JAK3 (uM)	CI ₅₀ de Tyk2 (uM)
	110	0,094	2,338	10,000	7,124
 v	111	0,027	1,292	10,000	0,975
	112	0,052	2,331	10,000	2,102
	113	0,062	1,564	10,000	4,772
	114	0,022	0,465	10,000	1,061

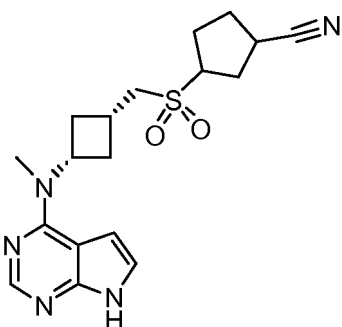
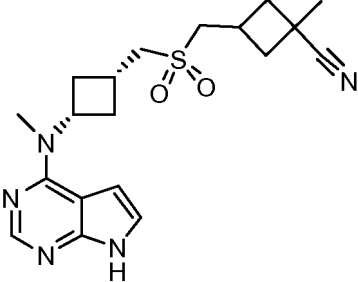
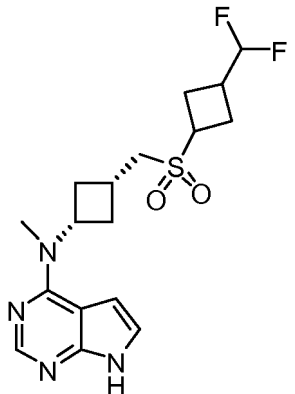
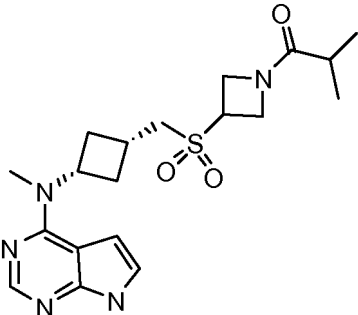
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	115	0,096	2,040	10,000	6,184
	116	0,037	0,601	10,000	1,823
	117	0,077	1,662	10,000	4,794
	118	0,018	0,171	9,218	0,363
	119	0,056	1,134	10,000	4,189
	120	0,009	1,037	> 10,000	2,676

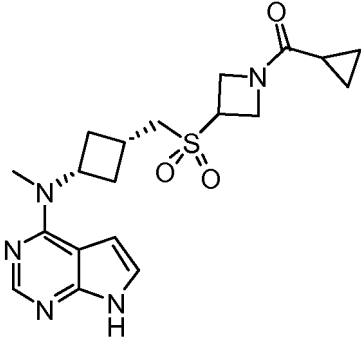
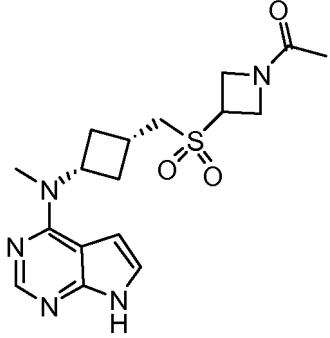
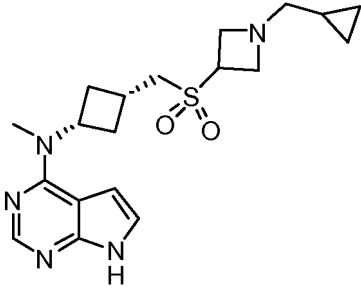
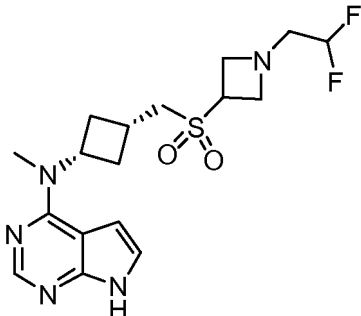
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	121	0,006	0,162	10,000	0,179
	122	0,006	0,250	9,487	1,013
	123	0,008	0,116	4,653	0,292
	124	0,006	0,256	10,000	0,719
	125	0,009	0,245	10,000	0,882

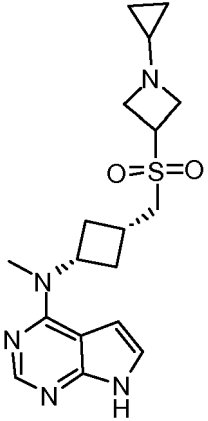
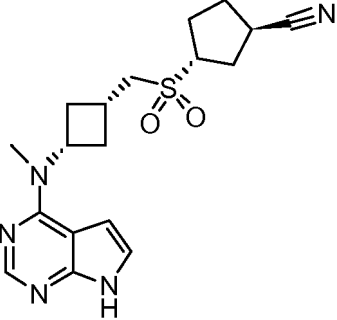
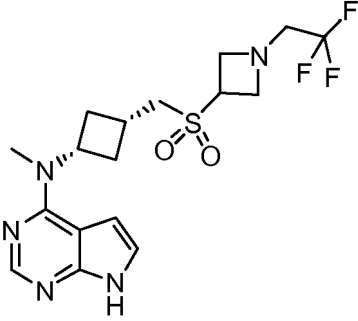
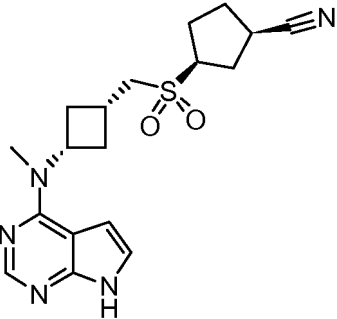
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	126	0,008	0,319	10,000	0,668
	127	0,011	0,604	10,000	0,837
	128	0,002	0,027	2,812	0,113
	129	0,097	3,226	10,000	6,949

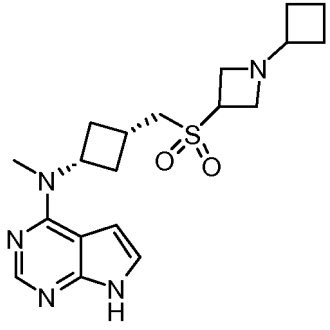
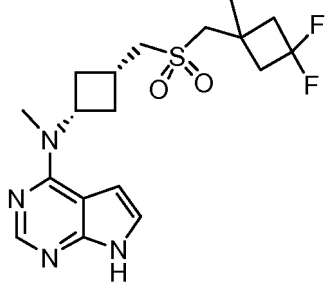
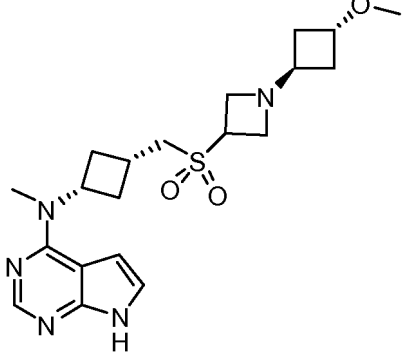
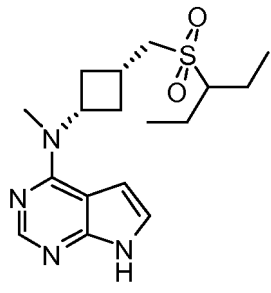
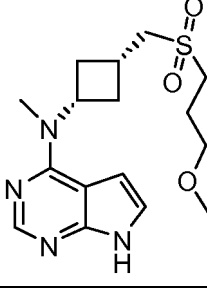
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	130	0,051	1,686	10,000	3,440
	131	0,033	0,991	10,000	3,947
	132	0,089	2,110	10,000	10,000
	133	0,009	0,353	10,000	1,790

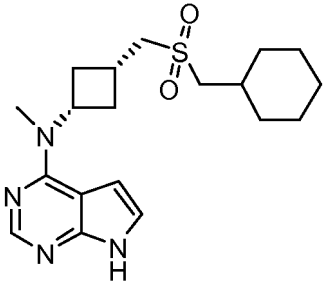
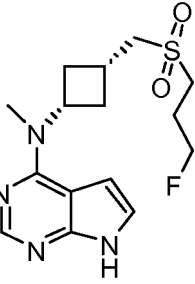
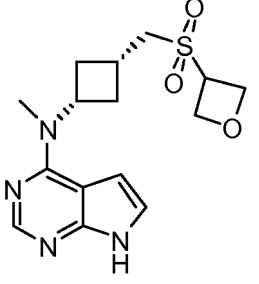
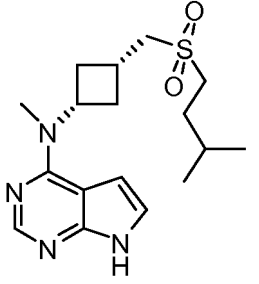
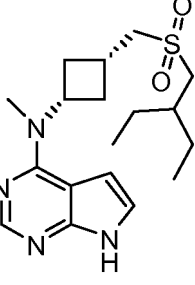
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	134	0,007	0,445	10,000	3,959
	135	0,008	0,286	10,000	0,682
	136	0,045	1,695	10,000	6,460
	137	0,018	0,588	10,000	0,979

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	138	0,022	0,702	10,000	6,615
	139	0,002	0,069	5,804	0,276
	140	0,007	0,234	10,000	8,172
	141	0,075	1,081	10,000	1,414
	142	0,053	1,324	10,000	6,788

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	143	0,014	0,434	10,000	2,544
	144	0,007	0,130	10,000	0,310
	145	0,024	0,533	10,000	1,216
	146	0,032	0,888	10,000	2,751
	147	0,007	0,157	10,000	0,372

(continuación)

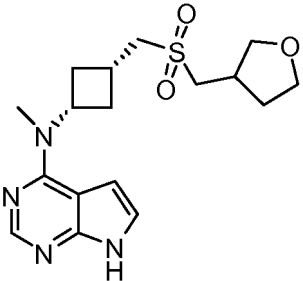
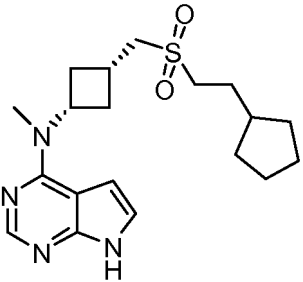
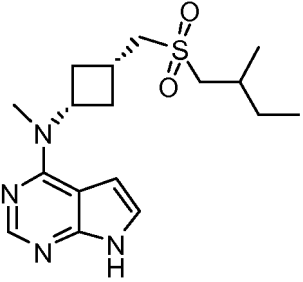
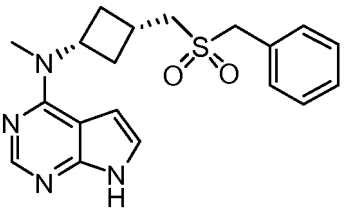
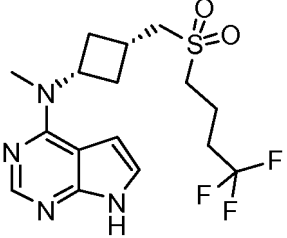
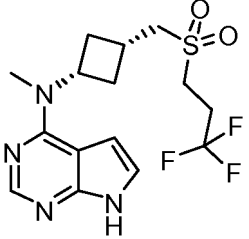
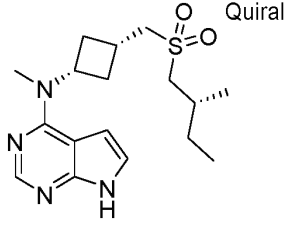
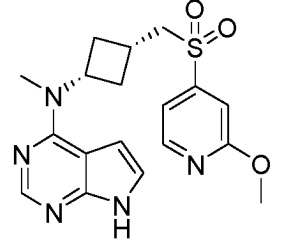
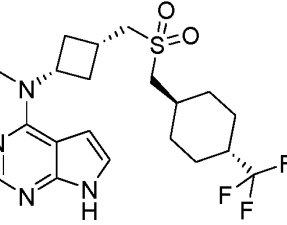
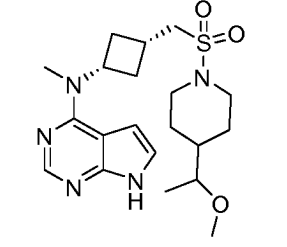
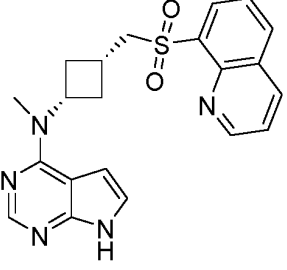
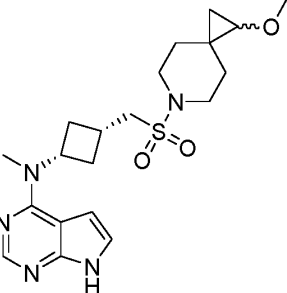
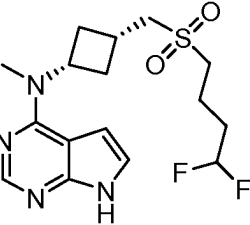
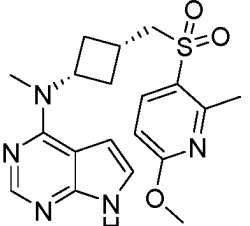
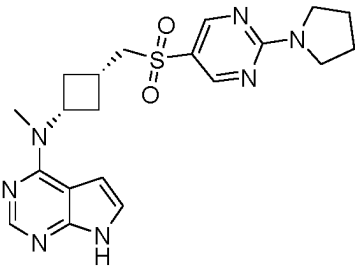
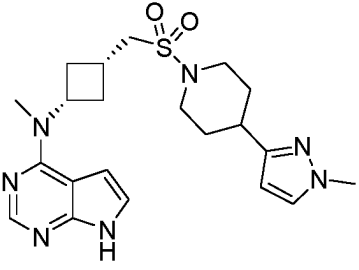
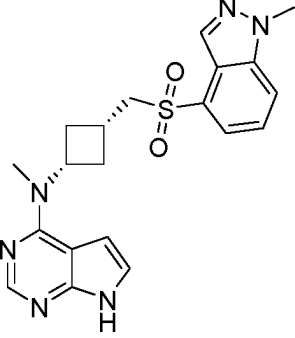
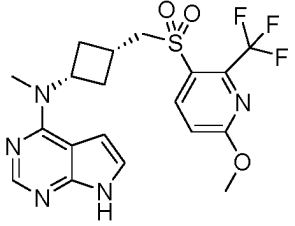
Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (uM)	Cl ₅₀ de JAK2 (uM)	Cl ₅₀ de JAK3 (uM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (uM)
	148	0,024	0,671	10,000	3,124
	149	0,022	0,758	10,000	3,530
	150	0,008	0,187	10,000	0,448
	151	0,049	1,128	10,000	3,653
	152	0,009	0,211	9,162	0,804
	153	0,009	0,258	10,000	0,700

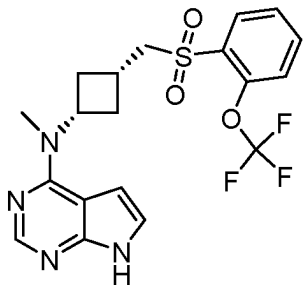
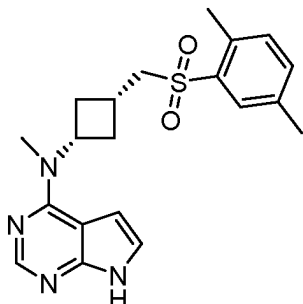
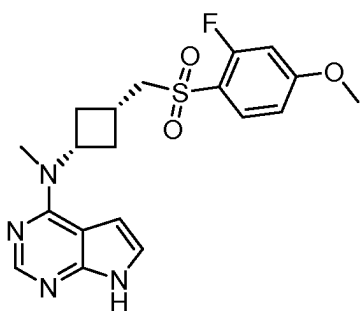
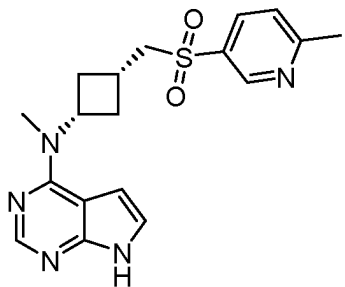
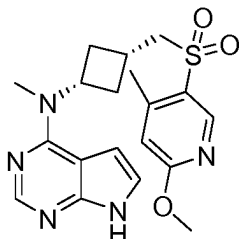
Tabla 5. Datos para el ensayo enzimático Caliper™ de JAK con ATP 1 mM.

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	154	0,012	0,170	10,000	0,365
	155	0,008	0,115	10,000	2,412
	156	0,091	3,799	10,000	10,000
	157	0,011	1,206	10,000	1,875
	158	0,083	1,833	10,000	5,433
	159	0,081	2,273	10,000	9,881

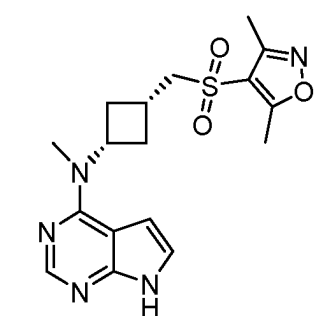
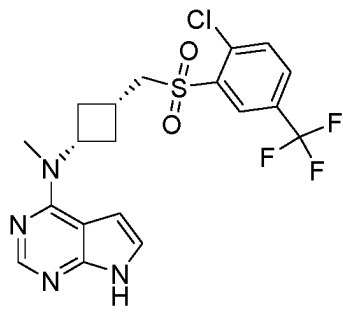
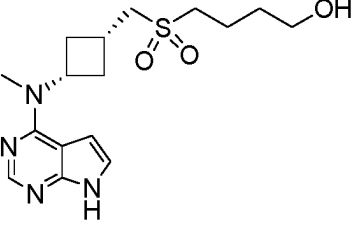
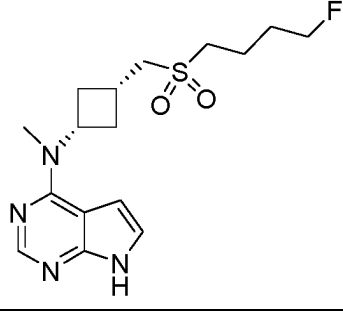
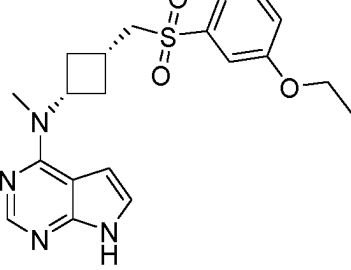
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	160	0,007	0,174	8,023	0,742
	161	0,014	0,258	10,000	0,385
	162	0,071	0,860	10,000	1,863
	163	0,003	0,066	5,774	0,231
	164	0,067	0,963	10,000	5,906
	165	0,011	0,189	10,000	0,407

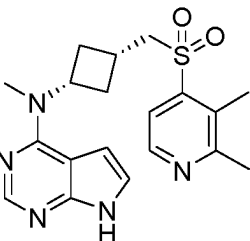
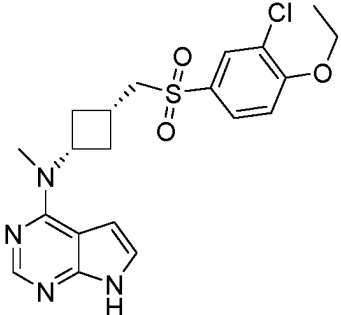
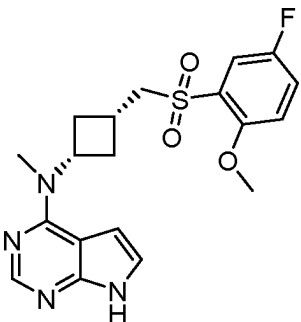
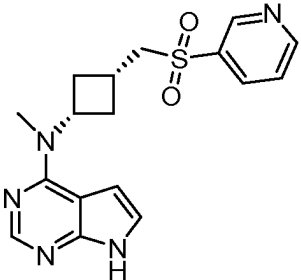
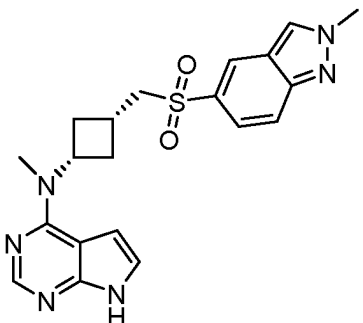
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	166	0,057	2,312	10,000	7,987
	167	0,056	0,838	10,000	1,832
	168	0,018	0,398	10,000	0,846
	169	0,049	1,024	10,000	3,214
	170	0,005	0,113	7,530	1,141

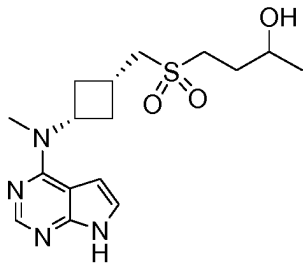
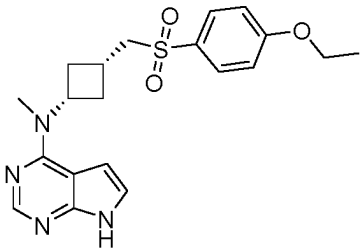
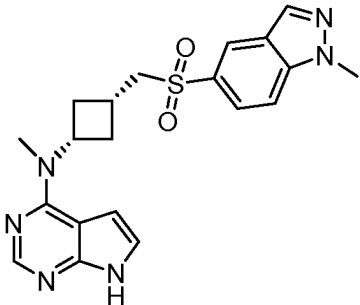
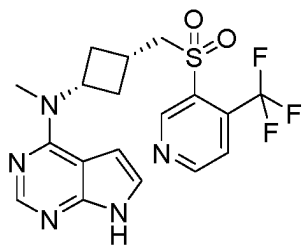
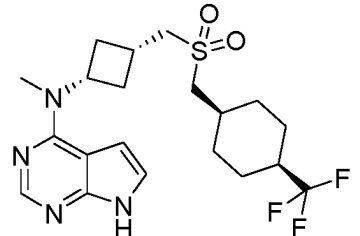
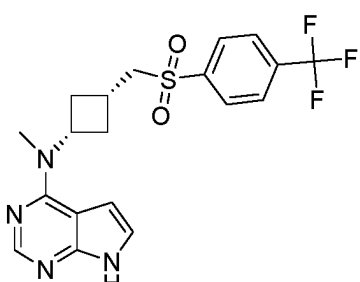
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	171	0,042	0,377	10,000	0,798
	172	0,041	0,685	10,000	2,736
	173	0,039	1,291	9,320	5,813
	174	0,008	0,357	10,000	1,131
	175	0,018	0,344	10,000	0,304

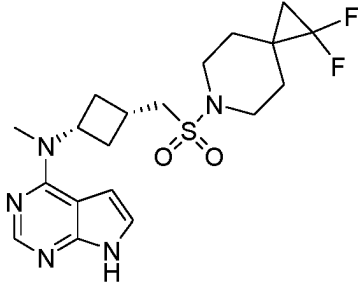
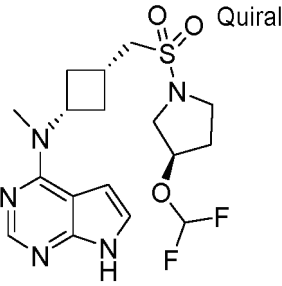
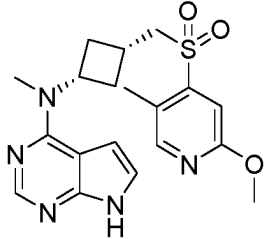
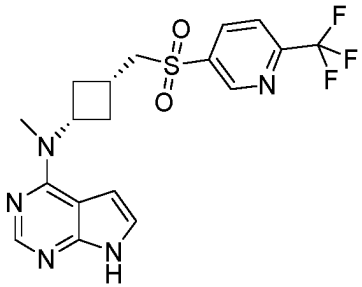
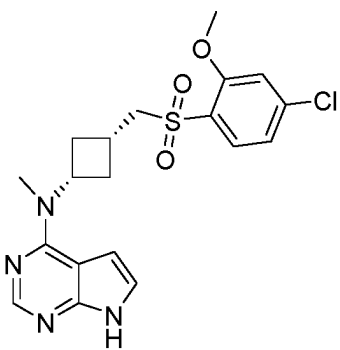
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	176	0,005	0,131	10,000	0,243
	177	0,022	0,517	10,000	3,554
	178	0,032	0,309	10,000	1,135
	179	0,013	0,164	9,967	0,486
	180	0,019	0,145	10,000	3,373

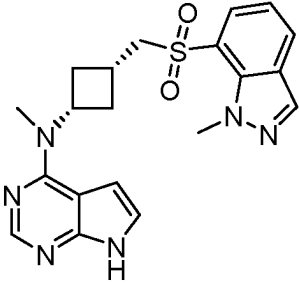
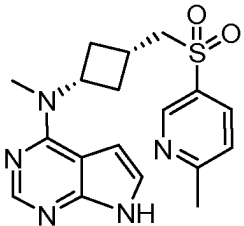
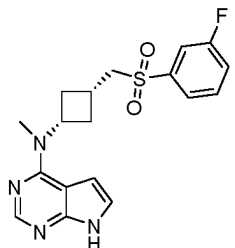
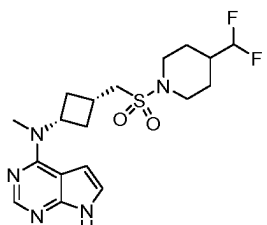
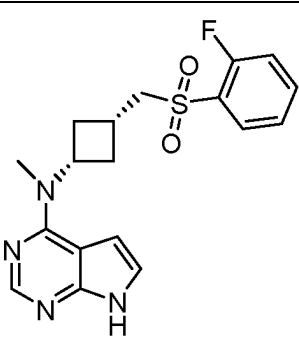
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	181	0,031	0,955	10,000	3,948
	182	0,027	0,524	10,000	3,155
	183	0,025	0,567	10,000	1,208
	184	0,019	0,464	10,000	0,958
	185	0,017	1,113	10,000	4,552
	186	0,020	0,617	10,000	2,381

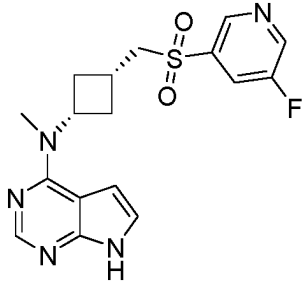
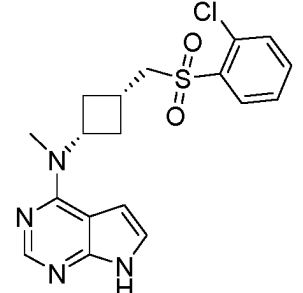
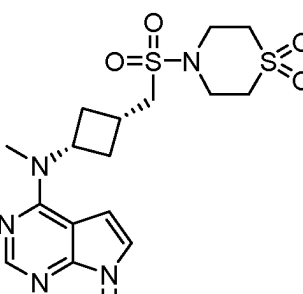
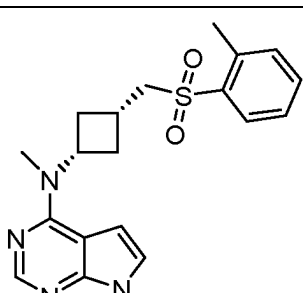
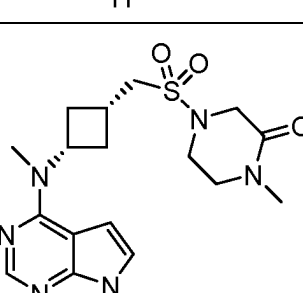
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	187	0,019	0,626	10,000	2,457
	188	0,007	0,307	10,000	0,685
	189	0,019	0,317	10,000	3,043
	190	0,011	0,172	10,000	0,260
	191	0,032	0,422	10,000	2,084

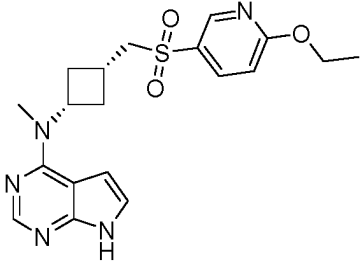
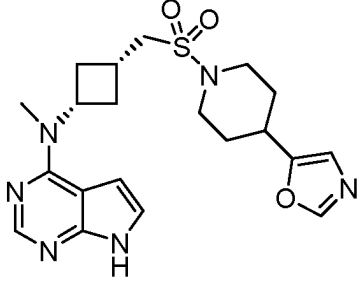
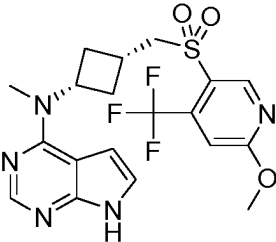
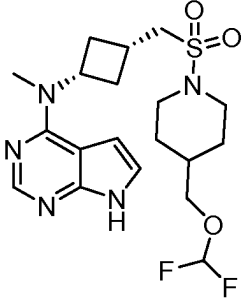
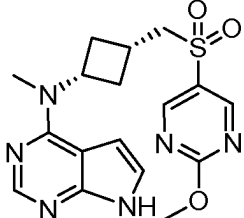
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	192	0,009	0,148	9,132	0,468
	193	0,017	0,446	10,000	2,371
	194	0,005	0,064	3,884	0,077
	195	0,006	0,194	9,452	0,573
	196	0,015	0,458	10,000	0,365

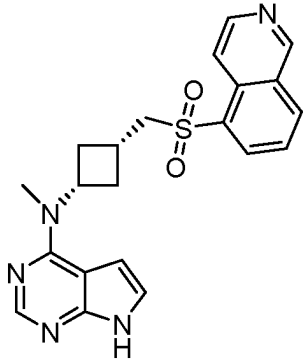
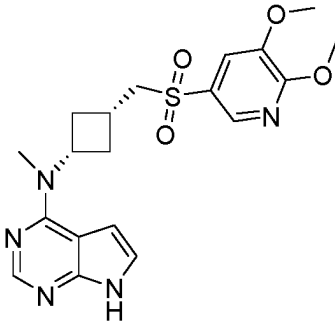
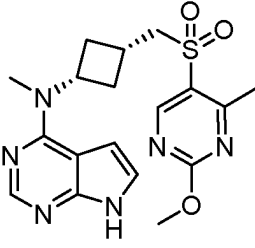
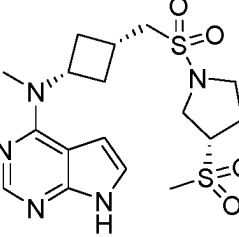
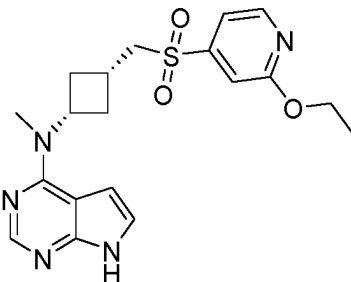
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	197	0,015	0,236	10,000	0,354
	198	0,014	0,238	10,000	0,425
	199	0,009	0,187	9,010	0,508
	200	0,013	0,247	10,000	0,680
	201	0,063	1,235	10,000	2,330

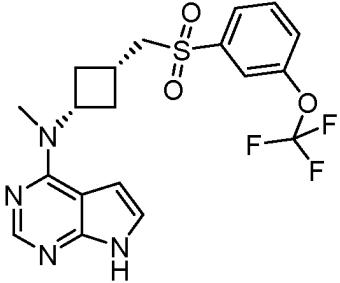
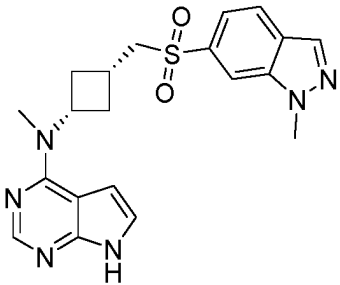
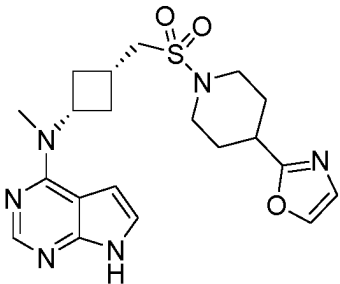
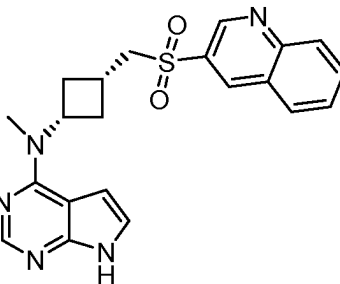
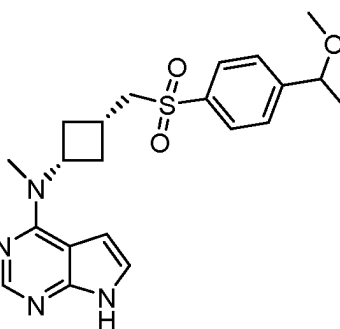
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	202	0,013	0,254	7,266	2,491
	203	0,013	0,497	10,000	1,560
	204	0,045	0,521	10,000	1,724
	205	0,012	0,727	10,000	2,285
	206	0,012	0,155	7,815	0,656

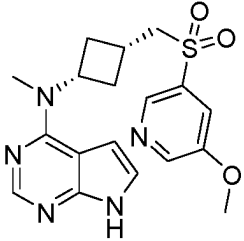
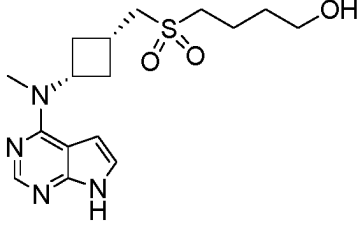
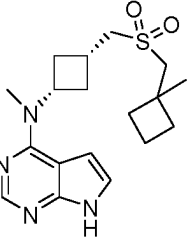
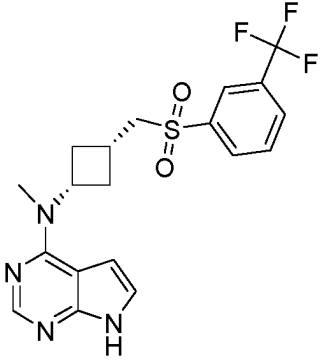
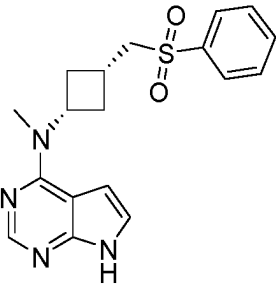
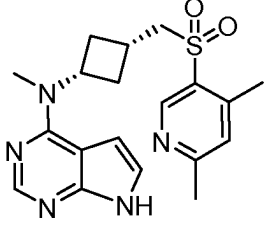
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	207	0,012	0,574	10,000	2,220
	208	0,012	0,225	10,000	0,381
	209	0,011	0,187	8,226	0,600
	210	0,011	0,393	10,000	0,710
	211	0,011	0,330	10,000	0,885

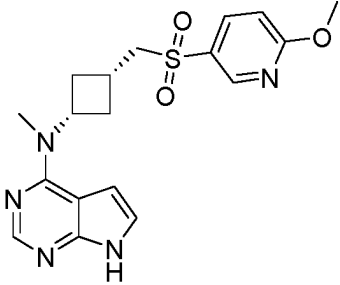
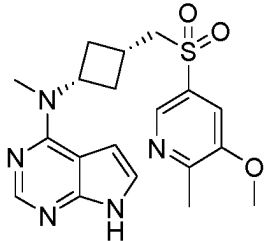
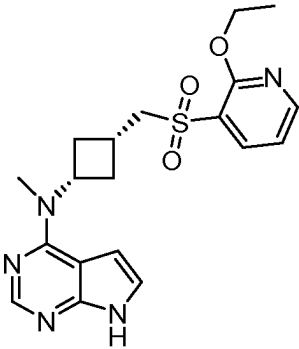
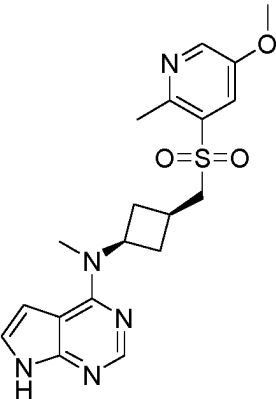
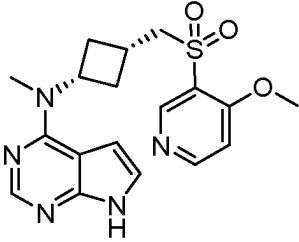
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	212	0,037	1,284	10,000	3,852
	213	0,011	0,240	10,000	0,329
	214	0,004	0,159	9,843	1,025
	215	0,009	0,216	7,930	0,634
	216	0,009	0,170	9,054	0,908

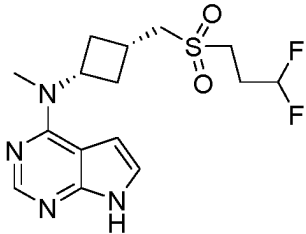
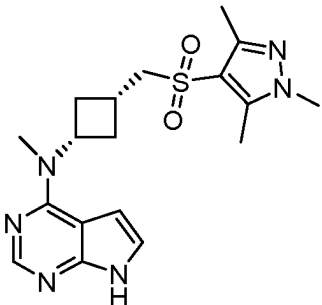
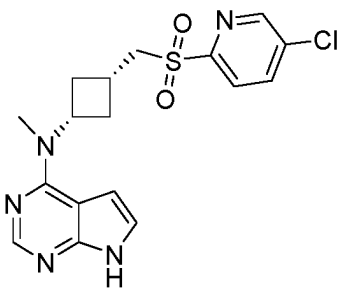
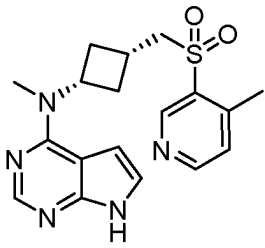
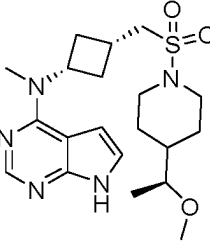
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	217	0,009	0,092	8,970	0,269
	218	0,039	0,778	10,000	3,485
	219	0,003	0,050	4,324	0,216
	220	0,009	0,136	10,000	0,322
	221	0,009	0,240	10,000	0,168
	222	0,007	0,279	10,000	1,294

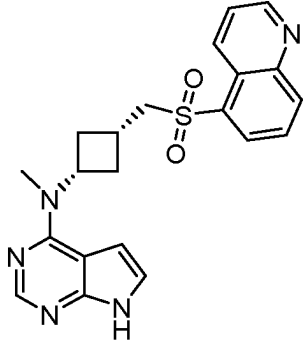
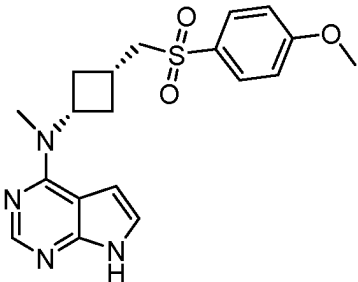
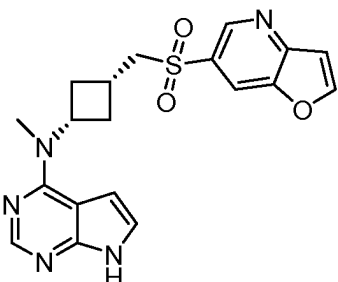
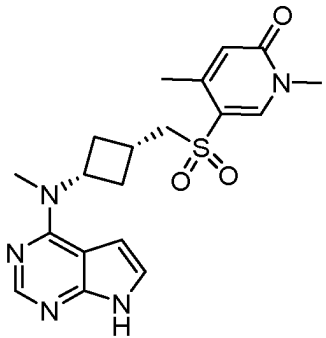
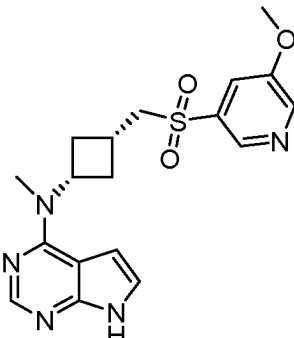
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	223	0,008	0,081	5,994	0,220
	224	0,008	0,180	10,000	3,033
	225	0,008	0,530	10,000	1,227
	226	0,037	0,647	10,000	3,890
	227	0,075	0,894	10,000	2,897

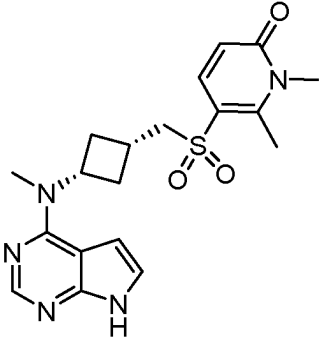
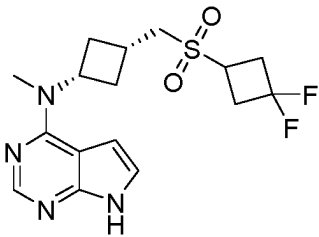
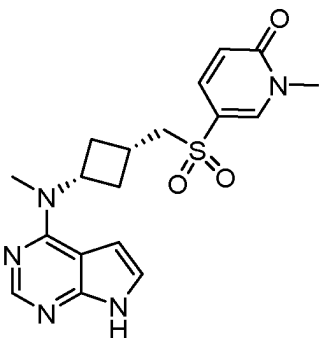
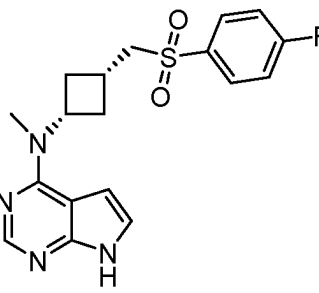
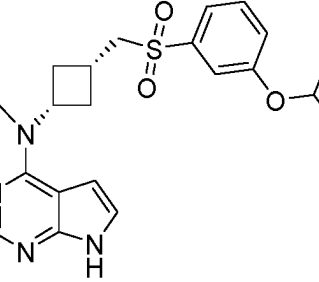
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	228	0,005	0,110	5,250	0,282
	229	0,149	1,442	> 10	0,798
	230	0,069	1,472	10,000	6,132
	231	0,005	0,112	8,671	0,153
	232	0,006	0,822	10,000	1,030

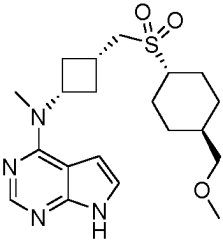
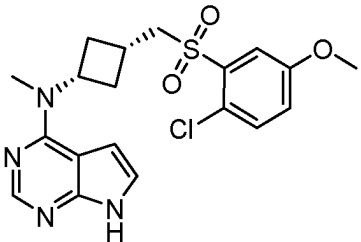
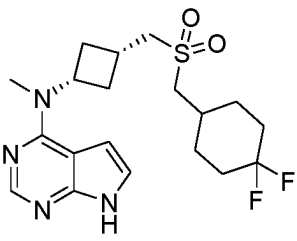
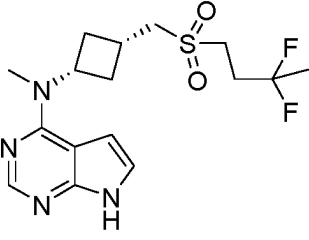
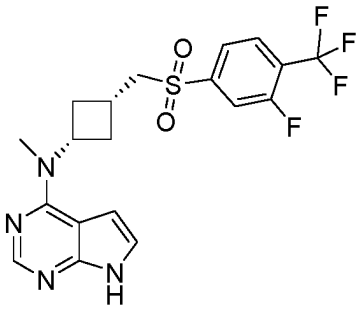
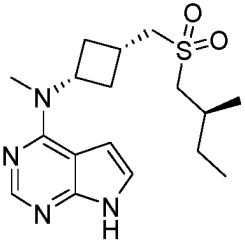
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	233	0,018	0,194	10,000	0,788
	234	0,015	0,230	10,000	0,597
	235	0,015	0,203	10,000	1,510
	236	0,003	0,100	10,000	0,088
	237	0,003	0,164	9,354	0,278

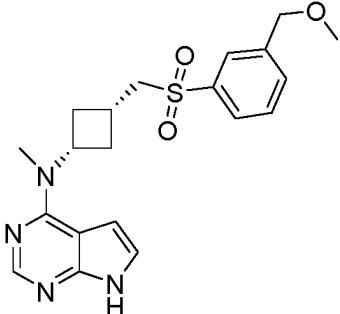
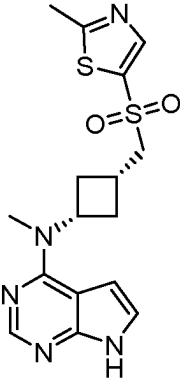
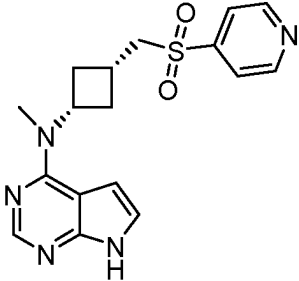
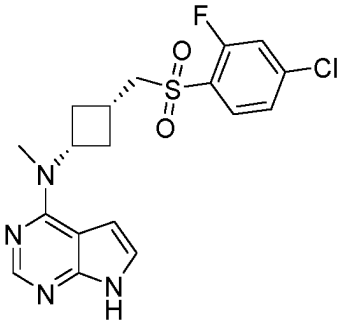
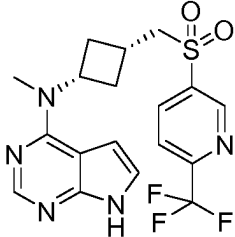
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	238	0,097	1,304	10,000	2,007
	239	0,003	0,070	5,698	0,185
	240	0,005	0,116	8,609	0,135
	241	0,006	0,108	7,161	0,231
	242	0,117	1,525	> 10	1,675

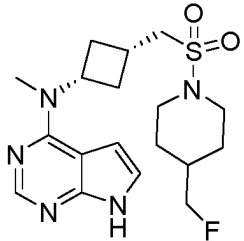
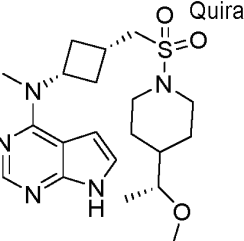
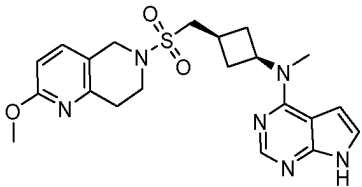
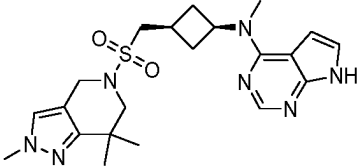
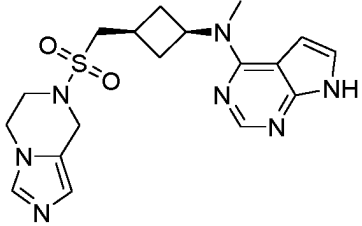
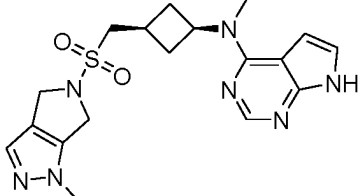
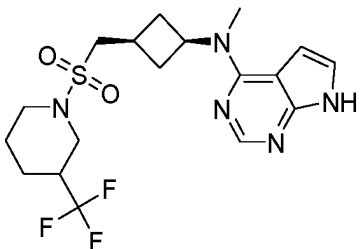
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	243	0,009	0,340	10,000	5,398
	244	0,077	0,639	10,000	3,258
	245	0,012	0,601	10,000	3,275
	246	0,013	0,577	10,000	1,845
	247	0,086	0,970	10,000	2,506
	248	0,006	0,153	10,000	0,302

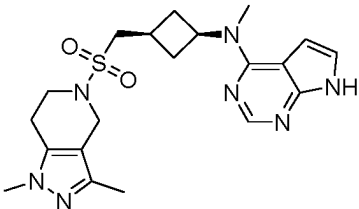
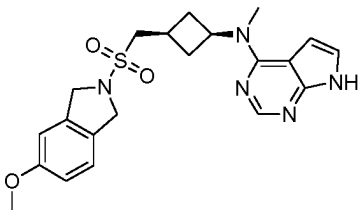
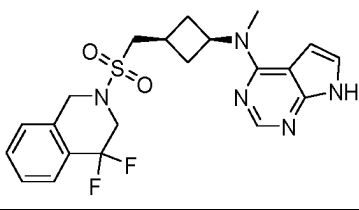
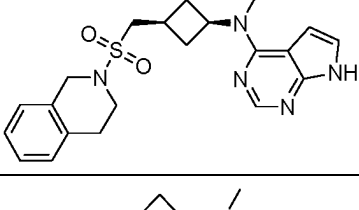
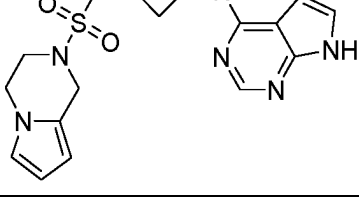
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	249	0,038	0,780	10,000	1,168
	250	0,022	0,497	10,000	1,741
	251	0,010	0,150	9,264	0,307
	252	0,004	0,131	6,929	0,382
	253	0,012	0,561	8,615	2,979

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	254	0,008	0,299	10,000	1,072
	255	0,051	2,746	10,000	6,206
	256	0,017	0,503	> 10,000	1,366
	257	0,009	0,356	> 10,000	1,210
	258	0,014	0,336	> 10,000	0,885
	259	0,006	0,211	9,426	0,355
	260	0,005	0,248	> 10,000	0,416

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ de JAK1 (nM)	Cl ₅₀ de JAK2 (nM)	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de Tyk2 (nM)
	261	0,013	0,646	> 10,000	2,043
	262	0,005	0,128	> 10,000	0,799
	263	0,002	0,061	7,848	0,109
	264	0,005	0,119	> 10,000	0,293
	265	0,002	0,043	3,370	0,114

Ensayo de fosforilación de STAT3 inducido por IFN-alfa de HWB

Los artículos de ensayo se prepararon en forma de soluciones madre 30 mM en DMSO al 100 % y después se diluyeron a 5 mM. Se creó una dilución en serie de 10 puntos a 2,5 en DMSO con una concentración máxima de 5 mM. Se efectuó una dilución adicional añadiendo 4 µl de las soluciones de artículo de ensayo anteriores en 96 µl de PBS con una concentración máxima de 200 µM.

A una placa de polipropileno de 96 pocillos (VWR 82007-292) se le añadieron 90 µl de HWB por cada pocillo, seguido de la adición de 5 µl de soluciones de artículo de ensayo preparadas anteriormente para dar una concentración máxima de 10 µM. La placa se mezcló e incubó durante 45 minutos a 37 °C. A cada pocillo se le añadieron 5 µl de IFN alfa humano (IFN universal de tipo I, R&D Systems n.º 11200-2; concentración final de 5000U/ml) o D-PBS (control sin estimulación), se mezcló y se incubó durante 15 minutos a 37 °C. La reacción se inactivó añadiendo tampón de lisis/fijación [tampón de lisis/fijación BD Phosflow 5x (BD n.º 558049)] a todos los pocillos a razón de 1000 µl/pocillo y se incubó durante 20 minutos a 37 °C; después de lavar con tampón de FACS [D-PBS (Invitrogen n.º de cat. 14190) que contenía BSA al 0,1 % y azida sódica al 0,1 %], se añadieron 400 µl de metanol al 90 %/agua enfriado en hielo a cada pocillo y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. Se efectuó un lavado más con tampón FACS frío y finalmente se resuspendieron todas las muestras en 250 µl/pocillo del anticuerpo anti-fosfo-STAT3 (pY705) conjugado con Alexa Fluor 647 (BD n.º 557815) a una dilución 1:125 en tampón FACS. Después de incubar durante una noche a 4 grados, se transfirieron todas las muestras a una placa de polipropileno de fondo en U de 96 pocillos (Falcon n.º 353077) y se comprobaron mediante una máquina de citometría de flujo. Los siguientes Ejemplos de referencia, y el Ejemplo 55, tienen unas Cl₅₀ entre 19 y 297 nM en el ensayo de IFNa de HWB;

1-3, 4B, 5, 6, 7B, 8, 12-15, 17A, 17B, 19-23, 25, 26, 28-30, 32, 33, 34B, 37-40, 41B, 42, 43B, 43C, 43D, 44-46, 48-

53, 54A, 54B, 55-58, 59A y 59B.

Ensayo de proliferación de linfocitos T caninos *in vitro*

La activación de linfocitos T desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, así como en el asma, las alergias y el prurito. Ya que la activación de los linfocitos T puede desencadenarse, en parte, por citocinas que señalizan a través de la ruta de JAK/STAT, un inhibidor de JAK podría ser eficaz contra dichas enfermedades que implican una activación aberrante de linfocitos T.

Procedimientos: Se recogió sangre completa canina en tubos de heparina sódica de 29 perros de raza Beagle y 23 perros de raza mixta. La sangre completa (20 µl) se sembró en placas de 96 pocillos (Costar 3598) con 180 µl de medio (RPMI 1640, Gibco n.º 21870-076, con suero bovino fetal inactivado por calor al 1 %, Gibco n.º 10082-39, 292 µg/ml de L-glutamina, Gibco n.º 250030-081, 100 u/ml de penicilina y 100 µg de estreptomicina por ml, Gibco n.º 15140-122) que contenía control de vehículo o compuesto de ensayo (0,001 a 10 µM), concanavalina A (ConA; 1 µg/ml, Sigma C5275) e interleucina 2 canina (IL-2; 50 ng/ml, R&D Systems 1815-CL/CF). Los pocillos que contenían sangre completa, medio con control de vehículo y sin ConA o IL-2 se usaron como controles de fondo. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 horas. Se añadió timidina tritiada, 0,4 µCi/pocillo (Perkin Elmer, Net027A-005MC), durante 20 horas adicionales. Las placas se congelaron y después descongelaron, se lavaron y se filtraron usando un recolector de células Brandel MLR-96 y mallas de filtro prehumedecidas (Wallac 1205-401, Perkin Elmer). Los filtros se secaron a 60°C durante una hora (horno de convección Precision 16EG) y se colocaron dentro de bolsas para muestras de filtro (Wallac 1205-411, Perkin Elmer) con 10 ml de aditivo de centelleo (Wallac 1205-440, Perkin Elmer). Los filtros sellados se contaron en un contador de centelleo líquido LKB Wallac 1205 Betaplate. Los datos se recogieron mediante el programa Gterm Betaplate, v1.1 y se transformaron en porcentaje de inhibición, calculado usando las siguientes fórmulas:

$$100 - \frac{[(\text{Media de cpm de tratamiento farmacológico}) - (\text{Media de cpm de BCK})]}{[(\text{Media de cpm de tratamiento no farmacológico}) - (\text{Media de cpm de BCK})]} \times 100 = \% \text{ Inhibición}$$

Los datos se presentaron gráficamente como porcentaje de inhibición usando GraphPad Prism 4.0, y se ajustaron las curvas de CI_{50} usando un análisis de punto a punto.

El ejemplo de referencia 38 tuvo una CI_{50} de 48,5 nM en este ensayo. Estos datos sugieren que los compuestos de la presente invención son eficaces para inhibir la proliferación de linfocitos T, una característica clave en las enfermedades que surgen a causa de la disregulación de JAK.

Estudios neurofarmacocinéticos en ratones

Se administraron sustancias de prueba a ratones C57/BL6 por medio de administración subcutánea en la región lumbar. Los ratones pesaban entre 0,020 y 0,035 kg. Se recogieron sangre, cerebro y líquido cefalorraquídeo (LCR) en o bien 1 o bien 4 puntos de tiempo siguiendo la administración de la dosis. Los animales se anestesiaron con isoflurano antes de la recogida de las muestras. La sangre se recogió por medio de punción cardiaca. El LCR se recogió de la cisterna magna y el cerebro se recogió tras decapitación. La sangre se centrifugó para separar el plasma y el plasma se transfirió a un vial limpio. Los cerebros se aclararon con solución salina y se secaron antes de transferirse a un vial de recogida. Cuando los estudios se realizaron para recoger muestras en solo un punto de tiempo, se recogieron 1 h después de la dosis. Cuando los estudios se realizaron para recoger muestras en cuatro puntos de tiempo, se recogieron 0,5, 1, 2 y 4 h después de la dosis.

Las muestras se analizaron para detectar el fármaco usando análisis de CL-EM-EM. El análisis farmacocinético (PK) se realizó solamente en estudios con 4 puntos de tiempo para la medición de C_{max} , T_{max} , semivida ($T_{1/2}$), área bajo la curva 0-Tlast(AUC0-Tlast) y área bajo la curva extrapolada (AUC Extrap). Los datos se analizaron por comparación de la AUC Extrap, cerebro con respecto a AUC Extrap, plasma. La fracción libre tanto en cerebro como en plasma se incorporaron para producir una relación de cerebro libre con respecto a plasma libre ($C_{b,u}/C_{p,u}$). Estas relaciones permitieron evaluar el nivel de deterioro cerebral en un ratón. Para estudios con solo un punto de tiempo, el deterioro se evaluó generando una $C_{b,u}/C_{p,u}$ con los valores de exposición a fármaco a 1 h (no una relación de AUC Extrap). Los Ejemplos de referencia en la tabla posterior están marcados con 'REF'.

Ej.	Nombre IUPAC	Número de puntos de tiempo	Ratón $C_{b,u}/C_{p,u}$
REF 30	N-{cis-3-(butilsulfonil)metil}-ciclobutil-N-metil-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina	4	0,4
REF 33	N-[cis-3-({[(3,3-difluorociclo-butil)metil]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	4	0,08

(continuación)

Ej.	Nombre IUPAC	Número de puntos de tiempo	Ratón $C_{b,u}/C_{p,u}$
55	N-[cis-3-({[3-(difluorometil)azetidin-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	4	0,9
122	N-[cis-3-({[3-(2,2-difluoroetil)-azetidin-1-il]sulfonil}metil)-ciclobutil]-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	4	0,05
123	N-(cis-3-({[3,3-difluoroazetidin-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil)-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	4	0,39
124	N-metil-N-[cis-3-({[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]sulfonil}metil) ciclobutil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	4	0,16
125	N-[cis-3-({[3-(difluorometoxi)-azetidin-1-il]sulfonil}metil)ciclo-butil]-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	1	0,11
153	N-metil-N-(cis-3-({[3,3,3-trifluoropropil]sulfonil}metil)-ciclobutil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	1	0,16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 N-[cis-3-({[3-(difluorometil)azetidin-1-il]sulfonil}metil)ciclobutil]-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-[cis-3-({[3-(2,2-difluoroetil)-azetidin-1-il]sulfonil}metil)-ciclobutil]-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-((1*S*,3*S*)-3-(((3-(difluorometoxi)azetidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-metil-N-((1*S*,3*S*)-3-(((3-(trifluorometil)azetidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-((1*S*,3*S*)-3-(((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)metil)ciclobutil)-N-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina; y,
 N-metil-N-((1*S*,3*S*)-3-(((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)metil)ciclobutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección neurológica.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha afección se selecciona entre el grupo que consiste en apoplejía, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, demencia del lóbulo frontotemporal, esclerosis múltiple y enfermedad de Pick.