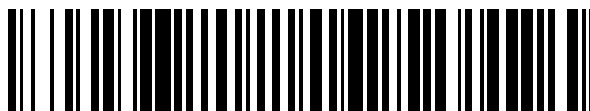


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 174**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015 PCT/CN2015/000055**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15113452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015 E 15743797 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3099695**

54 Título: **Compuestos**

30 Prioridad:
29.01.2014 WO PCT/CN2014/000139

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2021

73 Titular/es:
**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:
**DING, XIAO;
LIU, QIAN;
SANG, YINGXIA;
STASI, LUIGI PIERO;
WAN, ZEHONG;
ZHAO, BAOWEI y
EDGE, COLIN MICHAEL**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 802 174 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que inhiben la actividad de las cinasas LRRK2, procesos para su preparación, composiciones que las contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la actividad de las cinasas LRRK2, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la degeneración selectiva y la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas en la región de sustancia negra del cerebro. Generalmente, se consideraba que la enfermedad de Parkinson era una enfermedad esporádica y de etiología desconocida, pero, en los últimos 15 años, ha habido un desarrollo importante de esta enfermedad y los mecanismos patogénicos asociados. Un área de desarrollo es la comprensión de la proteína cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2). Una cantidad de mutaciones contrasentido en el gen de LRRK2 se han vinculado estrechamente con la enfermedad de Parkinson autosómica dominante en estudios familiares (Ver WO2006068492 y WO2006045392; Trinh y Farrer 2013, Nature Reviews in Neurology 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, J. Parkinson's Disease 3: 85-103). La mutación G2019S en LRRK2 es la mutación contrasentido más frecuente y se asocia al fenotipo clínico que se asemeja en gran medida a la enfermedad de Parkinson esporádica. La mutación G2019S en LRRK2 también está presente en aproximadamente 1.5 % de los casos de enfermedad de Parkinson esporádica (Ver Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415-416). Además de las mutaciones de codificación patogénicas conocidas en LRRK2, se han identificado variantes de codificación de aminoácidos adicionales de LRRK2 que también se asocian al riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (Ver Ross et al., 2011 Lancet Neurology 10: 898-908). Además, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado la LRRK2 como un locus de susceptibilidad de la enfermedad de Parkinson, que indica que la LRRK2 también puede ser importante en los casos de enfermedad de Parkinson esporádica sin las mutaciones que producen sustituciones de aminoácidos en la proteína LRRK2. (Ver Satake et al., 2009 Nature Genetics 41:1303-1307; Simon-Sanchez et al 2009 Nature Genetics 41: 1308-1312) .

15 La LRRK2 es miembro de la familia de proteínas ROCO y todos los miembros de esta familia comparten cinco dominios conservados. La mutación patogénica más común G2019S se produce en el dominio cinasa altamente conservado de LRRK2. Esta mutación confiere un aumento en la actividad de la cinasa LRRK2 en ensayos enzimáticos in vitro de proteínas LRRK2 recombinantes (Ver Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317) en las proteínas LRRK2 purificadas de las células derivadas del paciente G2019S PD (Ver Dzamko et al., 2010 Biochem. J. 430: 405-413). También se ha demostrado que una mutación patogénica de LRRK2 menos frecuente que confiere sustitución de aminoácidos a un residuo diferente, R1441, eleva la actividad de la cinasa LRRK2 al disminuir la velocidad de la hidrólisis de GTP por medio del dominio GTPasa de LRRK2 (Ver Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658-3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223-232). Por lo tanto, la evidencia indica que las actividades de la cinasa y la GTPasa de LRRK2 son importantes para la patogénesis, y que el dominio de la cinasa LRRK2 puede regular las funciones generales de LRRK2 (Ver Cookson, 2010 Nat. Rev. Neurosci. 11: 791-797).

20 Existe evidencia que muestra que el aumento de la actividad de la cinasa LRRK2 se asocia a la toxicidad neuronal en los modelos de cultivo celular (Ver Smith et al., 2006 Nature Neuroscience 9: 1231-1233) y los compuestos inhibidores de cinasas protegen contra la muerte celular mediada por LRRK2 (Ver Lee et al., 2010 Nat. Med. 16: 998-1000).

25 Se ha descubierto que las células madre pluripotentes inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés) derivadas de G2019S en LRRK2 de pacientes con enfermedad de Parkinson presentan defectos en el crecimiento de neuritas y un aumento en la susceptibilidad a la rotenona, que se puede mejorar ya sea por medio de la corrección genética de la mutación G2019S o el tratamiento de las células con inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de la cinasa LRRK2 (Ver Reinhardt et al., 2013 Cell Stem Cell 12: 354-367). El aumento del daño mitocondrial asociado a la mutación G2019S en LRRK2 en las iSPC también se bloquea por medio de la corrección genética de la mutación G2019S (Ver Sanders et al., 2013 Neurobiol. Dis. 62: 381-386).

30 La evidencia adicional vincula la función y la disfunción de la LRRK2 con las vías lisosómicas de la autofagia Ver Manzoni y Lewis, 2013 Faseb J. 27:3234-3429). Las proteínas LRRK2 confieren defectos en la autofagia mediada por chaperona que tienen un impacto negativo sobre la capacidad de las células para degradar la alfa-sinucleína (Orenstein et al., 2013 Nature Neurosci. 16 394-406). En otros modelos celulares, se ha demostrado que los inhibidores de LRRK2 selectivos estimulan la macroautofagia (Ver Manzoni et al., 2013 BBA Mol. Cell Res. 1833: 2900-2910). Estos datos sugieren que los inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de la cinasa LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por defectos en la proteóstasis que se produce a partir de las vías de degradación lisosómica/autofagia anómala que incluyen formas de la enfermedad de Parkinson asociadas a las mutaciones de GBA (Ver Swan y Saunders-Pullman 2013 Curr. Neurol. Neurosci Rep. 13: 368), otras alfa-sinucleinopatías, tauopatías, enfermedad de Alzheimer (Ver Li et al., 2010 Neurodegen. Dis. 7: 265-271) y otras enfermedades neurodegenerativas (Ver Nixon 2013 Nat. Med. 19: 983-997) y la enfermedad de Gaucher (Ver

Westbroek et al., 2011 Trends. Mol. Med. 17: 485-493). Además, también se han observado niveles significativamente elevados de ARNm de LRRK2 en los fibroblastos de pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick Tipo C (NPC) en comparación con fibroblastos de sujetos normales, lo que indica que la función de LRRK2 anómalas pueden tener un rol importante en los trastornos lisosómicos (Ver Reddy et al., 2006 PLOS One 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019 – información de respaldo, Conjunto de datos S1). Esta observación sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de NPC.

También se ha informado que la forma mutante G2019S asociada a PD de LRRK2 mejora la fosforilación de Tau asociada a tubulina (Ver Kawakami et al., 2012 PLoS ONE 7: e30834, doi 10.1371), y se han propuesto modelos de enfermedad en los cuales LRRK2 actúa corriente arriba de los efectos patogénicos de Tau y la alfa-sinucleína (Ver Taymans & Cookson, 2010, BioEssays 32: 227-235). Para respaldar lo anterior, la expresión de LRRK2 se ha asociado a un aumento en la agregación de Tau, insoluble y el aumento de la fosforilación de Tau, en un modelo de ratón transgénico (Ver Bailey et al., 2013 Acta Neuropath. 126:809-827). Se informa que la sobreexpresión de la proteína mutante R1441G en LRRK2 de PD patogénica causa los síntomas de la enfermedad de Parkinson y la hiperfosforilación de Tau en los modelos de ratón transgénicos (Ver Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826-828). Por lo tanto, estos datos sugieren que los inhibidores de LRRK2 de la actividad catalítica de la cinasa pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades tautopáticas caracterizadas por la hiperfosforilación de Tau tales como la enfermedad con granos argirófilos, la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17) (Ver Goedert, M y Jakes, R (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240-250). Adicionalmente, los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades caracterizadas por una disminución en los niveles de dopamina, tales como los síntomas de abstinencia/recaída asociados a la adicción a las drogas (Ver Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385).

Otros estudios también han demostrado que la sobreexpresión de la forma mutante G2019S de LRRK2 confiere defectos en la migración y proliferación de las células neuroprogenitoras de la zona subventricular (SVZ, por sus siglas en inglés) en modelos de ratones transgénicos (Ver Winner et al., 2011 Neurobiol. Dis. 41: 706-716) y reduce la longitud de las neuritas y la ramificación de los modelos de cultivo celular (Ver Dachsel et al., 2010 Parkinsonism & Related Disorders 16: 650-655). Asimismo se informó que los agentes que promueven la migración y proliferación de las células neuroprogenitoras de la SVZ también mejoran los resultados neurológicos tras una lesión isquémica en modelos de roedores de apoplejía (Ver Zhang et al., 2010 J. Neurosci. Res. 88: 3275-3281). Estos hallazgos sugieren que los compuestos que inhiben la actividad anómala de LRRK2 pueden ser útiles para los tratamientos designados para estimular la restauración de las funciones del SNC tras una lesión neuronal, tal como apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal.

También se ha identificado que las mutaciones en LRRK2 se asocian cínicamente a la transición del deterioro cognitivo leve (MCI) a la enfermedad de Alzheimer (Ver WO2007149798). Estos datos sugieren que los inhibidores de la actividad de la cinasa LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, otras demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados.

También se observa una regulación anómala de las proteínas LRRK2 normales en algunos tejidos de enfermedad y modelos de enfermedad. Los mecanismos normales de control de la traducción de LRRK2 por medio de miR-205 se encuentran perturbados en algunos casos de PD esporádica, donde las disminuciones significativas en los niveles de miR-205 en las muestras cerebrales de PD coinciden con niveles elevados de la proteína LRRK2 en esas muestras (Ver Cho et al., (2013) Hum. Mol. Gen. 22: 608-620). Por lo tanto, los inhibidores de LRRK2 se pueden utilizar en el tratamiento de pacientes con PD esporádica con niveles elevados de proteínas LRRK2 normales.

En un modelo experimental de la enfermedad de Parkinson en tífes, se observa una elevación del ARNm de LRRK2 de manera que se correlaciona con el nivel de discinesia inducida por L-Dopa (Ver Hurley, M.J et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171-177). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para mejorar dichas discinesias.

Se han informado niveles significativamente elevados de ARNm de LRRK2 en muestras de biopsias musculares de pacientes con ELA (Ver Shtilbans et al., 2011 Amyotrophic Lateral Sclerosis 12: 250-256) Se sugiere que los niveles elevados de la actividad de la cinasa LRRK2 pueden ser un aspecto característico de ELA. Por lo tanto, esta observación indica que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de ELA.

También existe evidencia que indica que la actividad de la cinasa LRRK2 puede tener un rol importante en la mediación de las respuestas proinflamatorias microgliales (Ver Moehle et al., 2012, J. Neuroscience 32: 1602-1611). Esta observación sugiere una posible utilidad de los inhibidores de LRRK2 en el tratamiento de los mecanismos neuroinflamatorios anómalos que son responsables de una gama de enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal. Parte de la evidencia también indica que tiene un rol importante en la regulación de LRRK2 la diferenciación de progenitores neuronales *in vitro* (Ver Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4: 25). Esta evidencia sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para la aplicación terapéutica consecuente en el tratamiento a base de células de los trastornos del SNC.

Se ha dado a conocer que los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan la mutación G2019S de LRRK2 muestran un aumento de la frecuencia de cánceres no cutáneos, que incluyen cánceres renales, de mama, de pulmón, de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés). Incluso existe evidencia que muestra que la mutación G2019S en LRRK2 aumenta la actividad catalítica del dominio de la cinasa LRRK2, los inhibidores de moléculas pequeñas de LRRK2 pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres, por ejemplo, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata (por ejemplo, tumores sólidos) y cáncer sanguíneo (*Ver* AML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 Neurology 78: 781-786). También se ha informado la amplificación y la sobreexpresión de LRRK2 en carcinomas de tiroides y renales papilares, donde la cooperatividad entre LRRK2 y el oncogén MET puede promover el crecimiento celular y la supervivencia del tumor (*Ver* Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439-1444.)

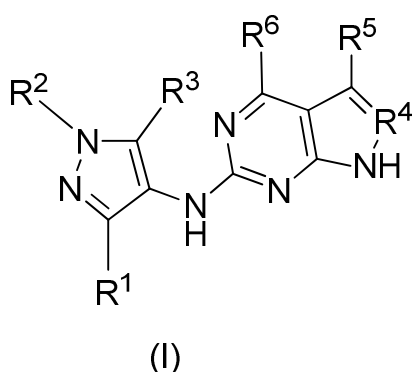
Algunos estudios sugirieron la asociación genética de las variantes comunes de LRRK2 con susceptibilidad con respecto a la espondilitis anquilosante (*Ver* Danoy P, et al., 2010. PLoS Genet.; 6(12):e1001195; y la infección leprosa. (*Ver* Zhang FR, et al. 2009, N Engl J Med. 361:2609-18.) Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la infección leprosa.

Un meta-análisis de los estudios de asociación genómica para la enfermedad de Crohn identificaron una cantidad de locus asociados a la enfermedad, inclusive el locus que contenía el gen de LRRK2 (*Ver* Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955-962). La evidencia también sugirió que LRRK2 en un gen objetivo de IFN- γ implicado en las vías de señalización pertinentes para la patogénesis de la enfermedad de Crohn (*Ver* Gardet et al., 2010, J. Immunology, 185: 5577-5585). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Como un gen objetivo de IFN- γ , LRRK2 también puede cumplir una función en los mecanismos de las células T que subyacen otras enfermedades del sistema inmunitario tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La posible utilidad adicional de los inhibidores de LRRK2 surge del hallazgo que indica que los linfocitos B constituyen una población principal de células que expresan LRRK2 (*Ver* Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431-435). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser eficaces para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario para las cuales la eliminación de las células B es o puede ser eficaz en enfermedades tales como linfomas, leucemias, esclerosis múltiple (*Ver* Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés), Síndrome de Evans, vasculitis, trastornos vesiculares de la piel, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias (*Ver* Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127-156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91-102), WO 2012/062783, WO 2014/001973, WO 2013/079496, WO 2011/038572 and WO 2013/139882 relate to inhibitors of LRRK2 .

Compendio de la invención

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, y halo;

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN

o R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde

n es 0, 1 o 2,

cada aparición de R_a y R_b es independientemente H o metilo,

Y es

- 1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo;
- 5 2) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo, o
- 3)



10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

R⁴ es CH o N;

R⁵ es H, CN o metilo; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

15 En un aspecto adicional de la invención, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada de la invención

25 Lo mencionado anteriormente y otros aspectos de la presente invención se describirán a continuación más detalladamente con respecto a la descripción y las metodologías que se proporcionan en la presente. Debería observarse que la invención puede incorporarse de formas diferentes y no debería interpretarse que esta se limita a las realizaciones establecidas en la presente. En su lugar, estas realizaciones se proporcionan de modo que esta descripción resultará exhaustiva y completa, y transmitirá a los expertos en la técnica el alcance de la invención en su totalidad.

30 La terminología utilizada en la descripción de la invención en la presente tiene el único fin de describir realizaciones particulares y no se pretende que limite la invención. Tal como se usan en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones adjuntas, se pretende que las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyan también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, tal como se usa en la presente, "y/o" se refiere a y comprende cualquier y todas las combinaciones posibles de uno o más de los artículos enumerados asociados. Se comprenderá además que los términos "comprende" y/o "que comprende", cuando se usan en la presente memoria descriptiva, especifican la presencia de las características, los enteros, las etapas, las operaciones, los elementos y/o los componentes que se indican, pero no excluyen la presencia o incorporación de una o más características, enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos adicionales de estos.

35 Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y biología descritos en la presente son los conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen generalmente el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término utilizado en la presente, aquellas en esta sección prevalecerán a menos que se establezca lo contrario.

A. Definiciones

45 Tal como se usa en la presente, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados monovalentes con una cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₃ se refiere a un grupo alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₅ se refiere a un grupo alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. En algunas realizaciones, los grupos alquilo ramificados pueden tener una, dos o tres ramificaciones. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, metilo, metiletilo, etilo, propilo (n-propilo y isopropilo), metilpropilo, butilo (n-butilo, isobutilo, y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

Tal como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo. Por ejemplo, los grupos alcoxilo C₁₋₅ contienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo C₁₋₃ contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxilo, y pentiloxi.

5 Tal como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono como átomos miembro en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ contiene 3 a 6 átomos de carbono como átomos miembro en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C₄₋₆ contiene 4 a 6 átomos de carbono como átomos miembro en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Tal como se usa en la presente, "exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. Como resultado, debido a que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (ee = 0 %). Sin embargo, si un enantiómero está enriquecido de modo tal que este constituye 95 % del producto, el exceso enantiomérico es 90 % (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

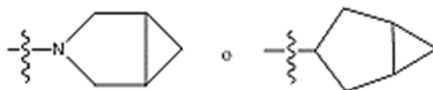
Tal como se usa en la presente, "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). "Halo" se refiere a los radicales de halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

15 Tal como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, con uno o más átomos de halógeno que se seleccionan de F, Cl, Br y I, que se sustituyen en cualquier o todos los átomos de carbono del grupo alquilo por medio del reemplazo de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono. Por ejemplo, haloalquilo C₁₋₃ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno que se seleccionan independientemente de F y Cl. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, diclorometilo, difluorometilo y difluoroetilo.

25 Tal como se usa en la presente, "heterociclilo con cuatro a seis miembros" se refiere a un anillo monoheterocíclico con cuatro a seis miembros saturado que contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S y O. Los ejemplos de heterociclilos con cuatro a seis miembros incluyen, de modo no taxativo, tetrahydro-2H-piraniilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperidinilo, oxetanilo, morfolinilo, y azetidiniilo.

30 Tal como se usa en la presente, "sustituido" con referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro (por ejemplo, átomo de carbono) dentro del grupo se reemplazan por un sustituyente que se selecciona del grupo de sustituyentes definidos. Se entenderá que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución concuerda con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, (es decir, uno que no se ha sometido espontáneamente a transformación tal como por reorganización, ciclación, o eliminación y que es suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se establece que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según corresponda) átomos miembro dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo miembro simple dentro del grupo puede estar sustituido por más de un sustituyente siempre que dicha sustitución concuerde con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, OH, CN, morfolinilo y oxetanilo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en la presente, "opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, heterociclilo, cicloalquilo,



puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes tal como se definió.

45 Tal como se usa en la presente, el término "enfermedad" se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de algunos de los órganos, que interrumpe o perturba el cumplimiento de las funciones y/o causa síntomas tales como, molestias, disfunción, aflicción o, incluso, la muerte a la persona afligida o aquellos que se encuentran en contacto con una persona. Una enfermedad también puede incluir un mal, descomposición, achaque, dolencia, trastorno, padecimiento, sufrimiento, interdisposición y/o afección.

50 Tal como se usa en la presente, "tratar" "que trata" o "tratamiento" en cuanto a una enfermedad se refiere a: (1) mejorar la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a la enfermedad o es responsable de esta o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados a la enfermedad, (4) enlentecer la evolución de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad y/o (5) disminuir la probabilidad de gravedad de una enfermedad o las manifestaciones biológicas de la enfermedad.

Tal como se usa en la presente, "prevenir", "que previene" o "prevención" se refiere a la administración profiláctica de

un fármaco para disminuir la probabilidad de la aparición o retrasar la aparición de una enfermedad o la manifestación biológica de esta.

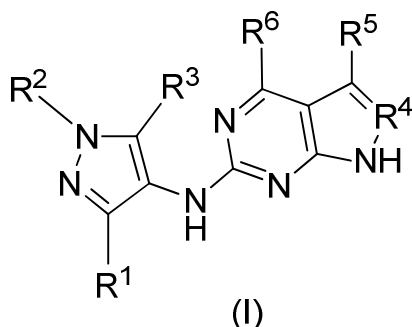
5 Tal como se usa en la presente, "sujeto" se refiere a un sujeto mamífero (por ejemplo, perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y sujetos humanos que incluyen sujetos femeninos y masculinos, y que incluyen sujetos neonatales, lactantes, juveniles, adolescentes, adultos y geriátricos, e incluyen adicionalmente, varias razas y etnias, que incluyen, de modo no taxativo, blanca, negra, asiática, indoamericana e hispana.

10 Tal como se usa en la presente, "sal/es farmacéuticamente aceptable/s" se refiere a la sal o las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto previsto y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

15 Tal como se usa en la presente, "cantidad terapéuticamente eficaz" con referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para tratar o prevenir la enfermedad del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico sensato. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto variará según el compuesto particular elegido (por ejemplo, se considera la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la enfermedad que se tratará; la gravedad de la enfermedad que se tratará; la edad, tamaño, peso y enfermedad física del paciente que se tratará; la historia clínica del paciente que se tratará; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, sin embargo, puede ser determinada de forma rutinaria por el experto en la técnica.

B. Compuestos

Esta invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



25 donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, y halo;

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN

o R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde

30 n es 0, 1 o 2,

cada aparición de R_a y R_b es independientemente H o metilo,

Y es

35 1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo;

2) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo, o

40

3)



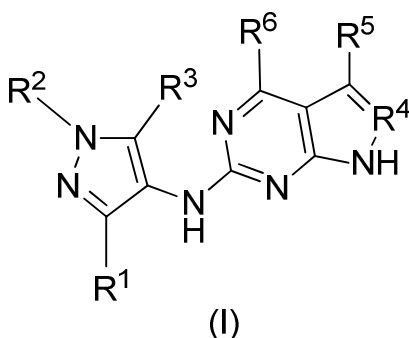
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo; R⁴ es CH o N;

5 R⁵ es H, CN o metilo; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



10 donde

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, y halo;

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN,

o R² es -(CH₂)_n-Y, donde

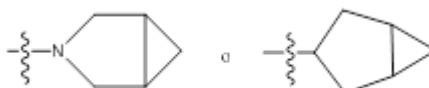
15 n es 0, 1 o 2,

Y es

1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos (o uno, dos o tres) sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo,

20 2) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos (o uno, dos o tres) sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH o

3)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

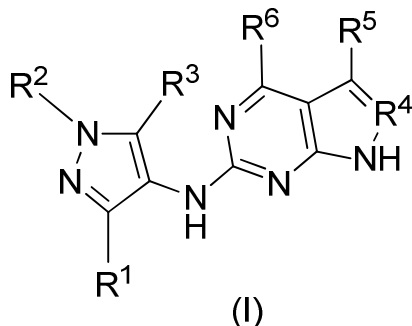
R⁴ es CH o N;

R⁵ es H, CN o metilo; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

aceptable de este



donde

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, y halo;

- 5 R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN

o R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde

n es 0, 1 o 2,

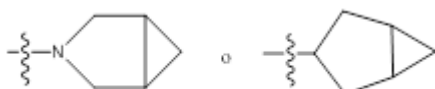
cada aparición de R_a y R_b es independientemente H o metilo,

- 10 Y es

1) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo,

o

2)



- 15

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

R⁴ es CH o N;

R⁵ es H, CN o metilo; y

- 20 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, y halo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), donde R¹ es H, metilo o Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), donde R¹ es H o metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), donde R¹ es H, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo y CN, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones

aplicables anteriores, donde R^2 es alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, metoxilo, Cl, F y CN, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, metoxilo, Cl, F y CN, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(C_{R_a}R_b)_n-Y$, donde Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C_{1-3} , y morfolinilo.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en azetidínilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piranilo, piperidinilo y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

40 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en azetidín-1-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

50 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

55 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metilo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metilo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, 1 o 2, e Y es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo y OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es cicloalquilo C_{4-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo y OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es cicloalquilo C_{4-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo y OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y se selecciona del grupo que consiste en ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexilo, donde ciclobutanilo, ciclopentanilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo y OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 35 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y se selecciona del grupo que consiste en ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexilo, donde ciclobutanilo, ciclopentanilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo y OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 40 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y se selecciona del grupo que consiste en ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexilo, donde ciclobutanilo, ciclopentanilo o ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente de OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 45 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahydro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, pyrrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 50 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahydro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 55 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y halo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, ciclopropilo y Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

10 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R³ es Cl o metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R³ es metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁴ es CH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁴ es N, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁵ es H o metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁵ es H, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁶ es alcoxi C₁₋₃, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁶ es etoxi o -O-CH₂-ciclopropilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R⁶ es etoxi, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y Cl;

35 R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcóxilo C₁₋₃, halo, y CN y

o R² es -(CH₂)_n-Y, donde

n es 0 o 2,

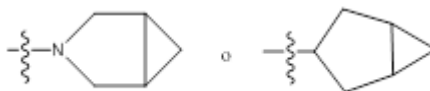
Y es

40 (1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahydro-2H-piraniilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo,

(2) un cicloalquilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH o

45

(3)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, alquilo C₁₋₃, y ciclopropilo;

5 R⁴ es CH;

R⁵ es H o metilo; y

R⁶ es etoxi;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde

R¹ es H;

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, metoxi, Cl, F y CN,

o R² es -(CH₂)_n-Y, donde

15 n es 0 o 2,

Y es

(1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo metilo, OH y oxetanilo, o

20 (2) un cicloalquilo C₄₋₆ que se selecciona del grupo que consiste en ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de OH,

R³ es metilo;

R⁴ es CH;

R⁵ es H; y

25 R⁶ es etoxi;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde

R¹ es H,

30 R² es -(CH₂)_n-Y, donde n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo y morfolin-2-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en metilo, OH, halo y oxetanilo,

R³ es halo,

R⁴ es CH,

35 R⁵ es H, y

R⁶ es alcoxilo C₁₋₃,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

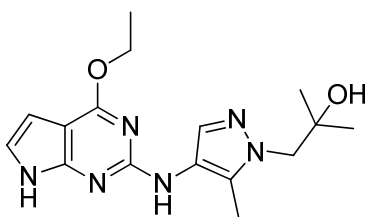
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), donde R¹ es H, R³ es alquilo C₁₋₃, R⁴ es CH, y R⁵ es H, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 80, una forma de base libre, una forma de ácido libre o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de estos.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 81 a 151, una forma de base libre, una forma de ácido libre o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de estos.

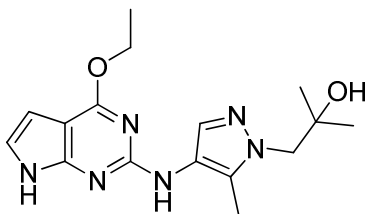
- 5 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 151 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es

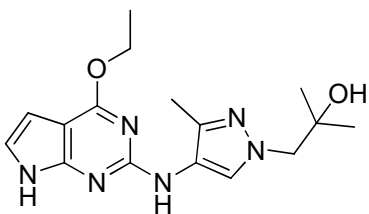


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es

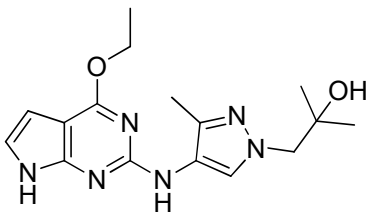


En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es

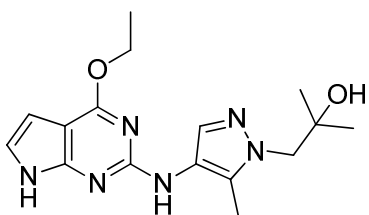


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

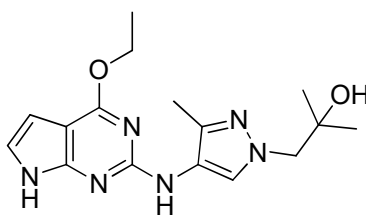
- 15 En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es



En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) es una mezcla de

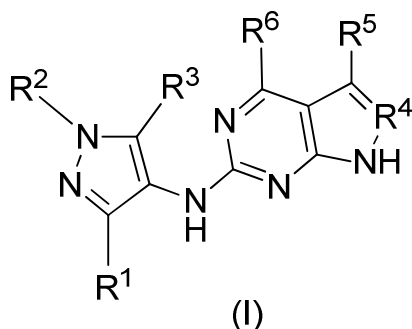


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IA)



5 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, y halo;

R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde n es 0, 1 o 2, cada aparición de R_a y R_b son independientemente H o metilo, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃ y morfolinilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

10 R⁴ es CH o N;

R⁵ es H, CN o metilo; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

15 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA), donde R¹ es H, metilo o Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA), donde R¹ es H, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en azetidínilo, tetrahydro-2H-piranilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahydro-2H-piranilo, piperidinilo y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en azetidín-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

35

5 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, pyrrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, oxetan-3-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , halo, OH y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

10 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo y oxetanilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y halo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en metilo y Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20 En determinada realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^3 es metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^4 es CH, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^5 es H o metilo, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^5 es H, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^6 es alcoxi C_{1-3} , o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde R^6 es etoxi, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IA) y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, donde

R^1 es H,

35 R^2 es $-(CH_2)_n-Y$, donde n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo y morfolin-2-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en metilo, OH, halo y oxetanilo,

R^3 es halo,

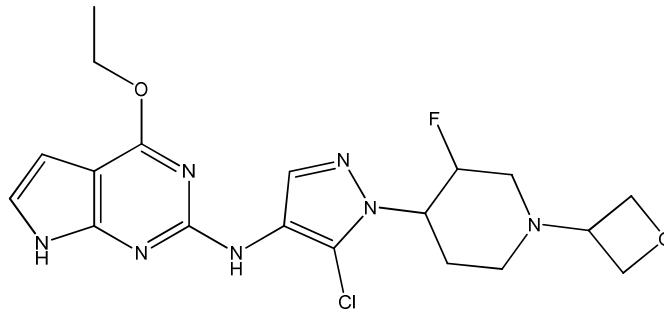
R^4 es CH,

R^5 es H, y

40 R^6 es alcoxi C_{1-3} ,

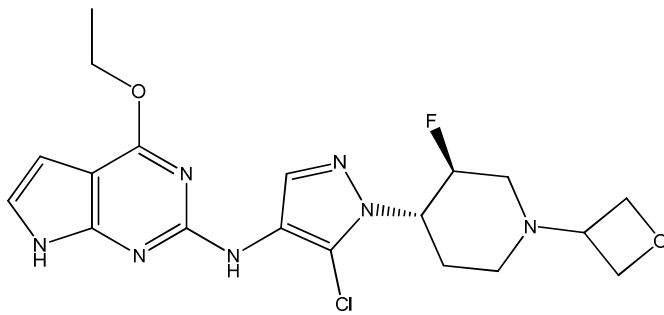
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (1A) es

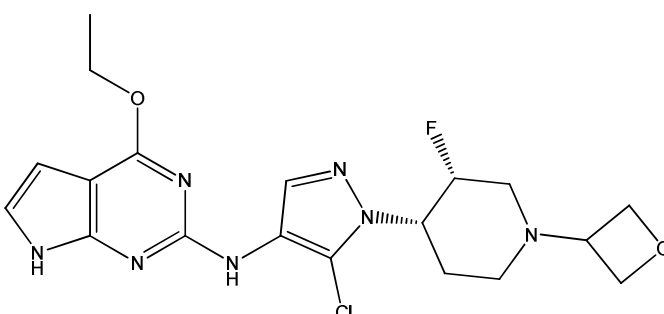
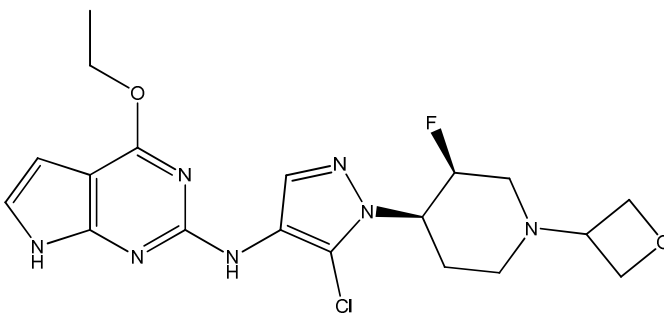
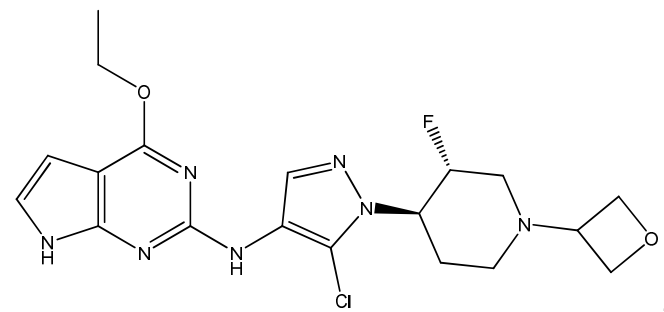


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (1A) es

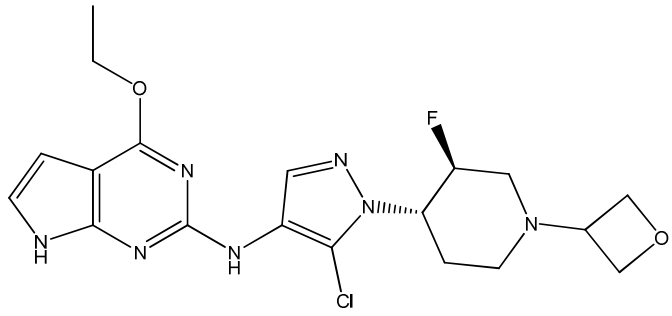


5



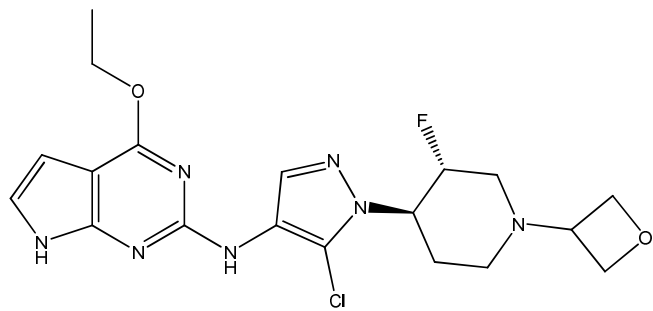
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



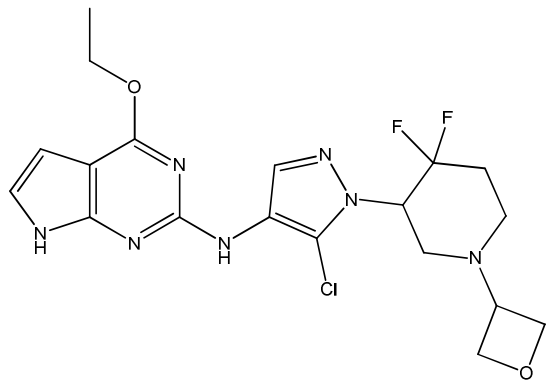
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5 En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



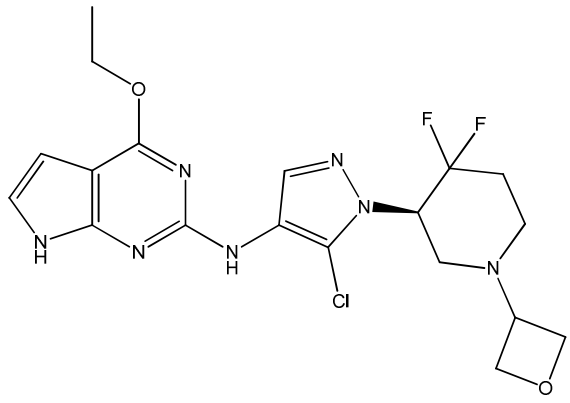
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



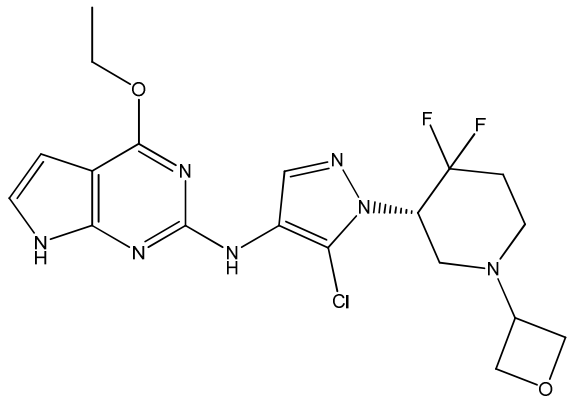
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

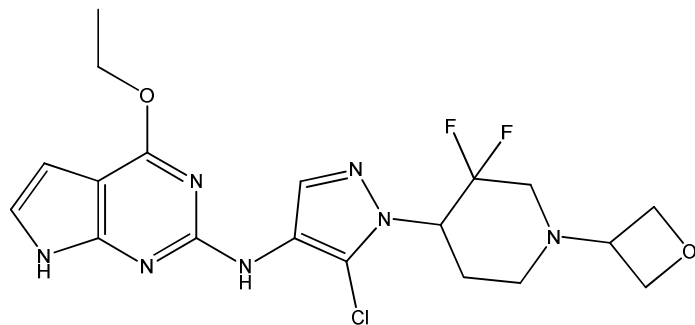
En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

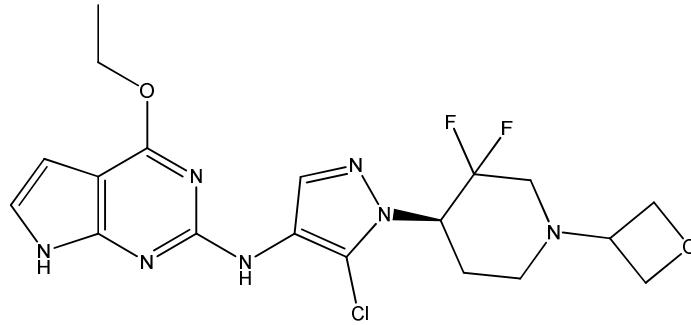
En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

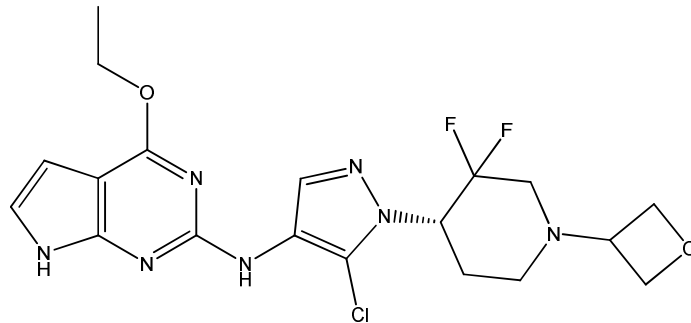
10

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

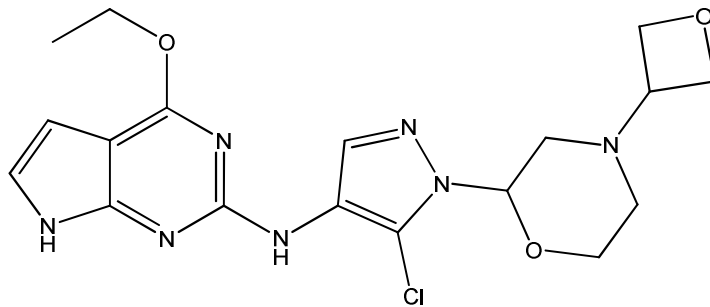
En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



5

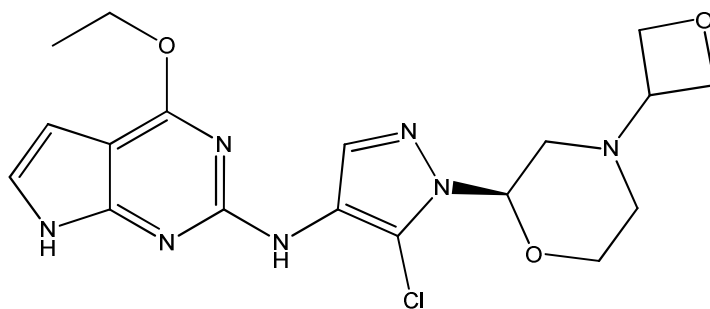
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



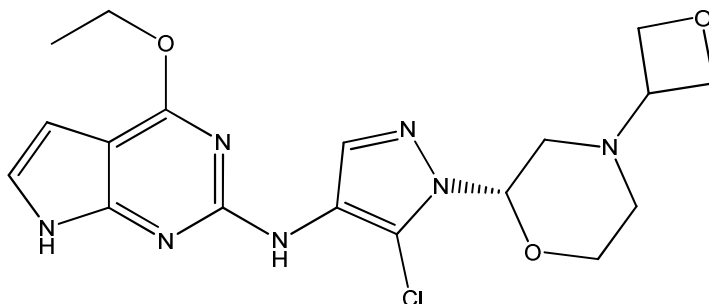
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I o la Fórmula (1A) es



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además de la forma de base libre y la forma de ácido libre de los compuestos que se describen en la presente, la forma de sal de los compuestos también se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Las sales o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en la presente se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o forma de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente. Para consultar un análisis de las sales farmacéuticamente aceptables ver Berge *et al*, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, página 453-497.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional ácido, que es suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; aminas primarias, secundarias o terciarias farmacéuticamente aceptables que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional base y por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por medio del tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de ejemplo incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), *p*-aminobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), y naftalen-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), sal de clorhidrato, metanosulfonato, citrato, fumarato, benzenosulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato, y S-canfor-10-sulfonato. En determinadas realizaciones, algunas de estas sales forman solvatos. En determinadas realizaciones, algunas de estas sales son cristalinas.

Los compuestos de la Fórmula (I), las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de estos pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contienen uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen en el alcance de la presente invención. La invención también abarca los estereoisómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I), las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de estos como mezclas con estereoisómeros de estos en las cuales se invierten uno o más centros quirales. De manera similar, se entiende que los compuestos de la Fórmula (I), las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de estos pueden existir en formas tautoméricas distintas a la que se muestran en la fórmula y estas también se encuentran comprendidos por el alcance de la presente invención. Se entiende que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como también enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas de manera enantiomérica o diastereomérica.

Los isómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I), las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de estos, así como cualquier mezcla parcial o totalmente equilibrada de estos se encuentran incluidos dentro del alcance de la invención. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar o disolver nuevamente con respecto a las demás por medio de métodos convencionales o cualquier estereoisómero determinado se puede obtener mediante métodos de síntesis convencionales o síntesis asimétrica o estereoespecífica.

La invención también incluye sales y compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos, salvo por el hecho de que se reemplazan uno o más átomos por un átomo con una masa atómica o un número de masa diferente a la masa atómica o el número de masa que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F . Dichos compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos marcados isotópicamente son útiles en los ensayos de distribución tisular del fármaco y/o sustrato. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil para la imagenología de cerebro. Los compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos marcados isotópicamente en general se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente. En una realización, los compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos no se encuentran marcados isotópicamente.

Determinados compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la Fórmula (I) o sales de estos puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como mezcla de estas. Para los compuestos de la Fórmula (I) o sales que se encuentran en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables donde las moléculas de solvente se incorporan a la estructura cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el solvente que se incorpora en la estructura cristalina. Los solvatos, donde el solvente que se incorpora a la estructura cristalina es agua, típicamente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos dichos solventes.

El experto en la técnica apreciará además que determinados compuestos de la Fórmula (I), sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos que existen en forma cristalina, inclusive los diversos solvatos de estos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetado, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Entonces, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción en polvo de rayos X, que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica entenderá que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, al cambiar o ajustar las condiciones de reacción o los reactivos, que se utilizan en la elaboración del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el solvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones. La invención incluye todos dichos polimorfos.

El experto en la técnica también entenderá que la presente invención puede contener varias formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede reemplazar independientemente con un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Se pueden emplear materiales de partida deuterados comercialmente disponibles en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o se pueden sintetizar utilizando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, aluminodeuteruro de litio).

Los compuestos que se describen en la presente, sus sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), formas deuteradas, solvatos o hidratos de estos, pueden existir en una o más formas polimórficas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un polimorfo de un compuesto definido en la presente, sus sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) o un polimorfo de un solvato o hidrato de un compuesto descrito en la presente o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

Tal como se usa en la presente, las expresiones "compuesto/s de la invención" o "compuesto/s de la presente invención" se refieren a un compuesto de la Fórmula (I), tal como se define en la presente, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no sal- (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de este), forma deuterada o cualquier forma física de este (por ejemplo, incluso las formas no sólidas- (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas (por ejemplo, mono-, di- y hemi- hidratos)), y mezclas de varias formas.

Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de la Fórmula (I), o sal de este, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos específicos descritos.

C. Métodos de uso

Los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este son inhibidores de la actividad de la cinasa LRRK2 y, por lo tanto, se cree que tienen un uso potencial en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurológicas. Las enfermedades neurológicas de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de Parkinson,

enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular, demencia inducida por VIH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad con granos argirófilos, la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), síntomas de abstinencia/recaída asociados a la adición a las drogas, disquinesia inducida por L-Dopa, apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal. Otros trastornos incluyen, de modo no taxativo, trastornos lisosómicos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (que incluye renal papilar), de mama, pulmonar y de próstata, leucemias (que incluyen leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), Síndrome de Evans, vasculitis, trastornos vesiculares de la piel, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en una terapia. En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson. En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en forma de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson. Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

También se describen métodos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson esporádica y/o una enfermedad de Parkinson familiar. En una realización, la enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan la cinasa LRRK2 que presenta la mutación G2019S o la mutación R1441G. En una realización adicional, la enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan la cinasa LRRK2 que presenta la mutación G2019S, la mutación N1437H, la mutación R1441G, la mutación R1441C, la mutación R1441H, la mutación Y1699C, la mutación S1761R o la mutación I2020T para la enfermedad de Parkinson. En otra realización, la enfermedad de Parkinson esporádica incluye pacientes que expresan la cinasa LRRK2 que presenta la mutación G2019S, la mutación N1437H, la mutación R1441G, la mutación R1441C, la mutación R1441H, la mutación Y1699C, la mutación S1761R o la mutación I2020T para la enfermedad de Parkinson. En otra realización, la enfermedad de Parkinson incluye pacientes que expresan la cinasa LRRK2 que presenta otras mutaciones codificante, tales como G2385R o polimorfismos de un solo nucleótido no codificantes en el locus de LRRK2 se asocian a la enfermedad de Parkinson. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson familiar e incluye pacientes que expresan cinasa LRRK2 que presenta la mutación G2019S. En otra realización, la enfermedad de Parkinson incluye pacientes que expresan niveles altos anómalos de la cinasa LRRK2 normal. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser sintomático o puede modificar la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento sintomático. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere a modificar la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar pacientes identificados como propensos a la evolución de parkinsonismo grave por medio de una o más características leves asociadas a la evolución de la enfermedad, tales como la historia familiar, deterioro del olfato, constipación, defectos cognitivos, indicadores biológicos o de la marcha de la evolución de la enfermedad, obtenidas a partir de tecnologías moleculares, bioquímicas, inmunológicas o de imaginología. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificar la enfermedad.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer esporádica y/o una enfermedad de Alzheimer familiar. El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede ser sintomático o puede modificar la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento sintomático. De manera similar, el tratamiento de la demencia (que incluye demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad con granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, trastornos lisosómicos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (que incluye renal papilar), de mama, pulmonar y de próstata, leucemias (que incluyen leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), Síndrome de Evans, vasculitis, trastornos vesiculares de la piel, diabetes mellitus

tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias, puede ser sintomático o modificar la enfermedad. En algunas realizaciones, el tratamiento de la demencia (que incluye demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad con granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, trastornos lisosómicos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (que incluye renal papilar), de mama, pulmonar y de próstata, leucemias (que incluyen leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), Síndrome de Evans, vasculitis, trastornos vesiculares de la piel, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias, se refiere al tratamiento sintomático.

También se describen métodos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y/o infección leprosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de los síntomas de abstinencia/recaída asociados a la adición a las drogas y la disquinesia inducida por L-Dopa se refiere al tratamiento sintomático. En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad con granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), trastornos lisosómicos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, enfermedad de Gaucher), o cáncer renal, de mama, pulmonar, de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML). En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson.

También se describe un método para el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson en mamíferos, incluso en humanos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La invención proporciona además el uso del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson. La invención proporciona además el uso del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad con granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la demencia frontotemporal hereditaria y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), o cáncer renal, de mama, pulmonar, de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML), trastornos lisosómicos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, enfermedad de Gaucher). En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson.

La invención proporciona además el uso de inhibidores de LRRK2 en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para la aplicación terapéutica consecuente en el tratamiento a base de células de los trastornos del SNC.

La invención proporciona además el uso de inhibidores de LRRK2 para estimular la restauración de las funciones del SNC tras una lesión neuronal, que incluye, de modo no taxativo, apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática y/o lesión de médula espinal.

La invención también proporciona el uso de inhibidores de LRRK2 para tratar los mecanismos neuroinflamatorios anómalos que son responsables de una gama de enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal.

Cuando se utiliza en la terapia, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se formula usualmente en una composición farmacéutica estándar. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando procedimientos estándares.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

Quando un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se destina para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, este se puede utilizar en combinación con medicamentos reivindicados por ser útiles para tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos adecuados de dichos otros agentes terapéuticos incluyen L-dopa y agonistas de dopamina (por ejemplo, pramipexol, ropinirol).

- 5 Cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se destina para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, este se puede utilizar en combinación con medicamentos reivindicados por ser útiles para tratamientos sintomáticos o para modificar la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adecuados de dichos otros agentes terapéuticos pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo, los que se conocen por modificar la transmisión colinérgica, tales como, moduladores alostéricos o agonistas de los receptores muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2, inhibidores de la acetilcolinesterasa (tales como, tetrahidroaminoacridina, clorhidrato de donepezilo y rivastigmina), moduladores alostéricos o agonistas de los receptores nicotínicos (tales como, moduladores alostéricos o agonistas de 7 o moduladores alostéricos o agonistas de 42), agonistas de PPAR (tales como, agonistas de PPAR), agonistas parciales de los receptores de 5-HT₄, antagonistas de los receptores de 5-HT₆ o antagonistas de los receptores de 5HT1A y moduladores o antagonistas de los receptores de NMDA, o agentes que modifican la enfermedad tales como inhibidores de la β o γ -secretasa, estabilizantes mitocondriales, estabilizantes de microtúbulos o moduladores de la patología de Tau tales como inhibidores de agregación de Tau (por ejemplo, azul de metileno y REMBER™).

20 Cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se utiliza en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de manera secuencial o simultánea por medio de cualquier vía conveniente.

La invención también proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25 Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente se pueden presentar convenientemente para usarse en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se definió anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

30 Cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de la enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de aquella que se usa cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente comprendidas por los expertos en la técnica.

D. Composición

35 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un sujeto. Según un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Según otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de este, solvatos, etc. de este, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0.1 mg, 0.5 mg, o de 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la enfermedad que se tratará, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del sujeto, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. En otras realizaciones, las composiciones de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis o una subdosis diaria, tal como se describe en la presente, o una fracción adecuada de estas, de un ingrediente activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una cantidad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del destinatario previsto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente quedará a criterio del médico tratante que prescribe la medicación. Sin embargo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades que se describen en la presente invención se encontrarán generalmente en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg del peso corporal del destinatario por día y, más usualmente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería usualmente de 70 a 700 mg y esta cantidad se puede proporcionar en una única dosis por día o en una cantidad de subdosis por día como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis por día. O la dosificación puede hacerse de manera intermitente, tal como una vez cada día por medio, una vez a la semana o una vez al mes. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o solvato, etc., se puede determinar como una proporción

de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) *per se*. Se considera que dosis similares podrían ser adecuadas para el tratamiento de las otras enfermedades a las que se hacen referencia anteriormente.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos o más compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas opcionalmente pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos.

10 Tal como se usa en la presente, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se entremezclan de modo que se evitan las interacciones que sustancialmente reducen la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un sujeto y las interacciones que podrían producir composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la invención y el o los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una forma de dosificación adaptada para su administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) la administración oral (que incluye bucal o sublingual) tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) la administración parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) tal como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstitución; (3) la administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) la administración rectal tal como supositorios; (5) la inhalación nasal tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones, y soluciones; y (6) la administración tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica) tal como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles. Dichas composiciones se pueden preparar por medio de cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mediante la asociación de un compuesto de la Fórmula (I) con el o los portadores o excipientes.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas batidas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden variar dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir por una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar el traslado o transporte del compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al sujeto desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o una parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de potenciar el cumplimiento por parte del paciente.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, disintegrantes, lubricantes, antiadherentes, agentes granulantes, agentes de revestimiento, agentes humectantes, solventes, cosolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y, agentes amortiguadores. El experto en la técnica apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes se encuentran presentes en la formulación.

40 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen una cantidad de recursos, que están disponibles para el experto en la técnica, que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Los

- diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de trigo, almidón de papa, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de trigo, almidón de papa, y almidón pregelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida puede comprender además un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.
- 5
- 10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende de 0.01 a 1000 mg de uno o más compuestos descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y de 0.01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

E. Proceso para la preparación de compuestos

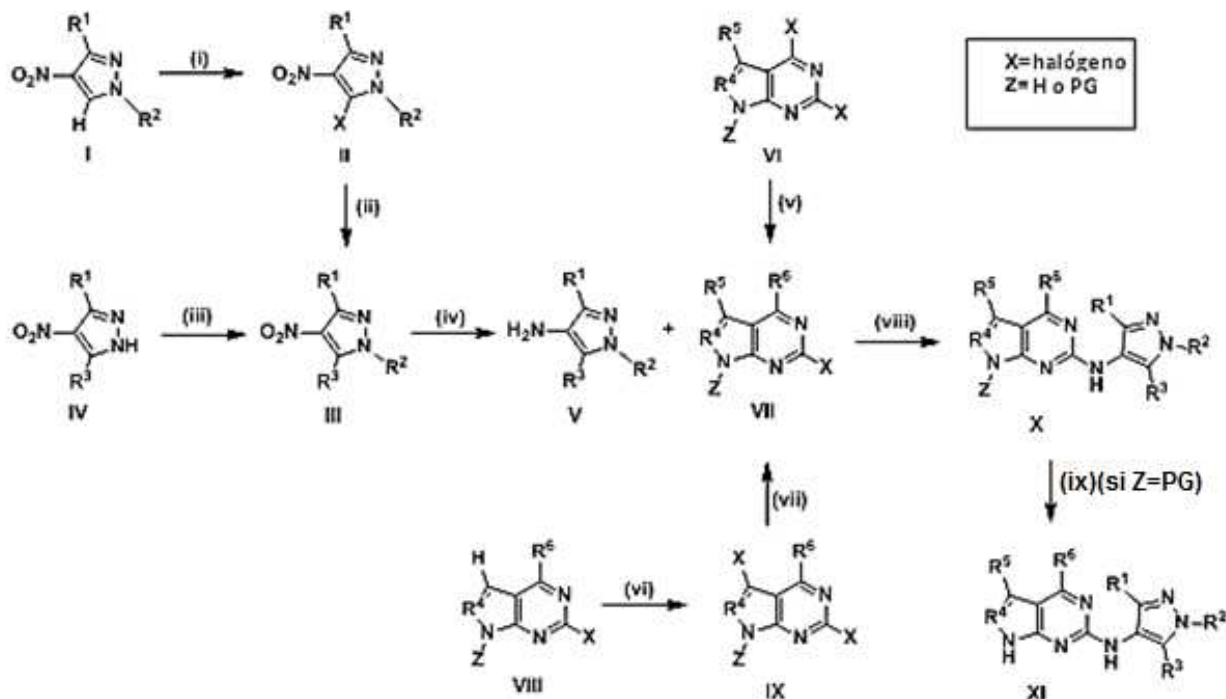
- El proceso a utilizarse para la preparación de los compuestos que se describen en la presente depende de los compuestos deseados. Dichos factores como la selección del sustituyente específico y las diversas ubicaciones posibles del sustituyente específico tienen una función importante en la vía a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente estos factores.
- 15

- En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de técnicas estándares conocidas en la técnica y por medio de procesos análogos a estas. Los métodos generales para la preparación de compuestos de la presente invención se establecen a continuación. Todos los reactivos y materiales de partida que se describen en los siguientes esquemas experimentales generales se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente, el sustituyente puede estar protegido con un grupo protector adecuado que es estable para las condiciones de reacción. El grupo protector se puede retirar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto objetivo. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica; los ejemplos de estos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3.^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para reaccionar en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente conveniente en un compuesto objetivo.
- 20
- 25
- 30

Los Esquemas Generales 1-3 proporcionan procesos de síntesis de ejemplo para preparar los compuestos de la presente invención.

35

Esquema General 1



El Esquema General 1 proporciona un ejemplo de síntesis para preparar los compuestos **X** y **XI**. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector (PG) adecuado, tal como 4-metilbenceno-1-sulfonilo (Ts) o carboxilato de terc-butilo (Boc). En el Esquema General 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 , son como se definen en la Fórmula (I).

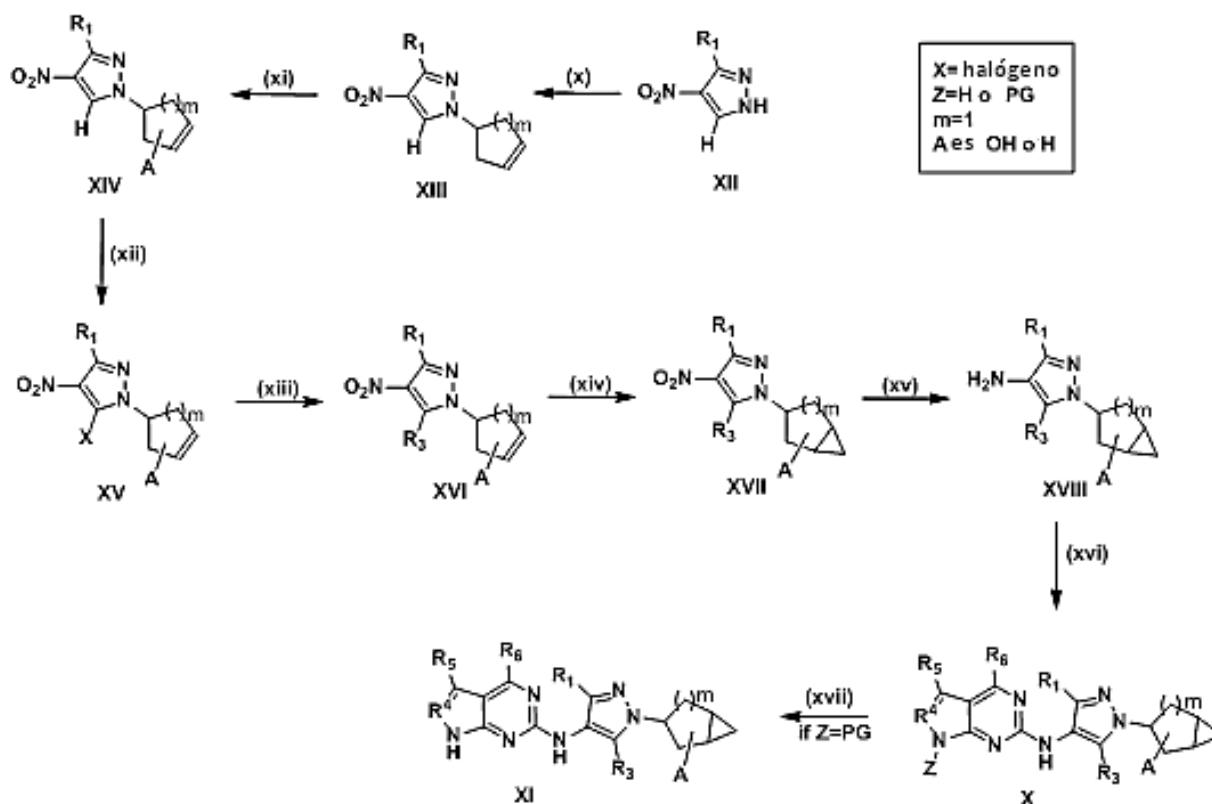
Los intermedios **II** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **I** con reactivos de halógeno tales como C_2Cl_6 en la etapa (i) en presencia de bases adecuadas tales como $n-BuLi$ en solventes adecuados tales como THF a temperaturas adecuadas tales como de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$. Los intermedios **III** se pueden obtener por medio de reacción de acoplamiento Suzuki de los intermedios **II** con ácidos borónicos o ésteres borónicos en la etapa (ii) utilizando catalizadores de paladio adecuados tales como $Pd(PPh_3)_4$ en presencia de bases adecuadas tales como Na_2CO_3 en solventes adecuados tales como 1,4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $130^\circ C$.

Los intermedios **IV** que reaccionan con reactivos de alquilación adecuados en la etapa (iii) en presencia de bases adecuadas tales como NaH en solventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $90^\circ C$ pueden proporcionar los intermedios **III**. Los intermedios de amino **V** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **III** con agentes reductores adecuados tales como hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados tales como Pd/C en solventes polares tales como metanol a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $100^\circ C$ en la etapa (iv).

La etapa (v) se puede llevar a cabo al hacer reaccionar los intermedios **VI** con alcoxis de sodio en presencia de solventes polares adecuados tales como EtOH a temperaturas adecuadas tales como de $70^\circ C$ a $90^\circ C$ para proporcionar los intermedios **VII**. Los intermedios **IX** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **VIII** en la etapa (vi) con reactivos adecuados tales como NIS en solventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas tales como de $0^\circ C$ a $25^\circ C$. Los intermedios **IX** que reaccionan con reactivos adecuados tales como $CuCN$ en presencia de catalizadores de paladio o cobre en solventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $130^\circ C$ pueden proporcionar los intermedios **VII** en la etapa (vii).

La etapa (viii) puede consistir en reacciones de acoplamiento de Buchwald al hacer reaccionar los intermedios **VII** con los intermedios **V** utilizando catalizadores de paladio adecuados tales como $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 y ligandos adecuados tales como X-Phos en solventes adecuados tales como 1,4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $120^\circ C$ para proporcionar el compuesto **X**. Si $Z=PG$, el compuesto **XI** se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto **X** con bases adecuadas tales como $NaOH$ en solventes adecuados tales como MeOH a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ en la etapa (ix).

Esquema General 2



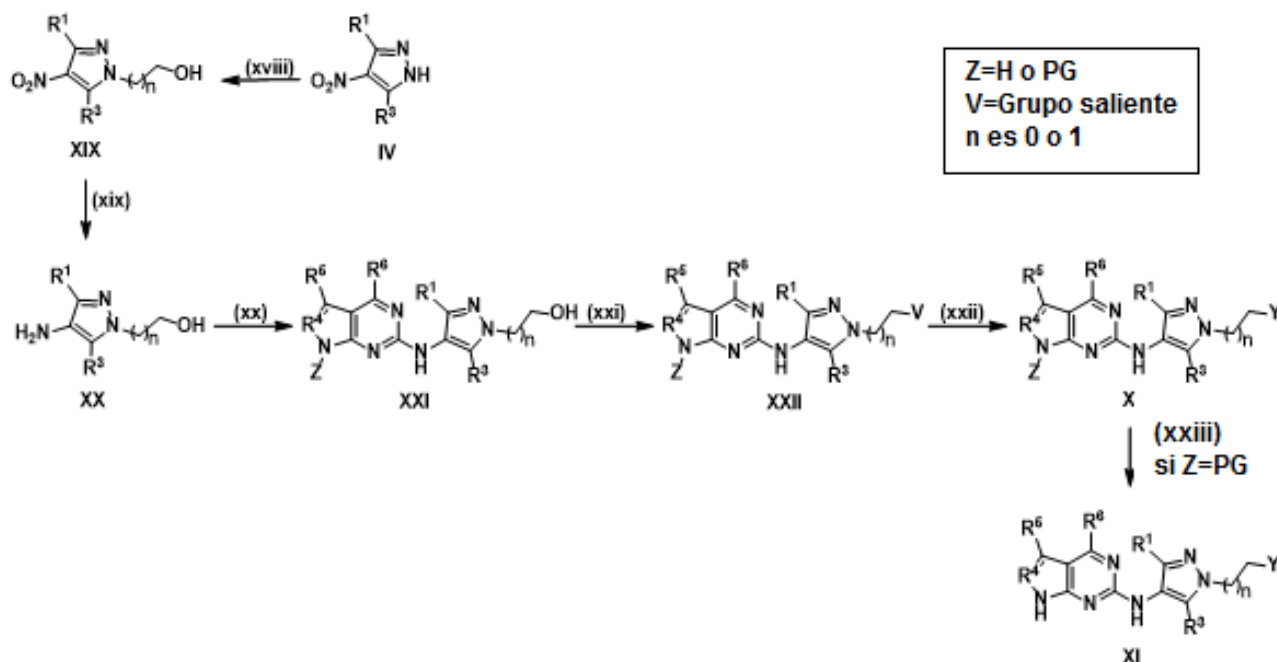
El Esquema General 2 proporciona un ejemplo de síntesis para preparar los compuestos **X** y **XI**. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector adecuado, tal como 4-metilbenceno-1-sulfonilo (Ts) o carboxilato de terc-butilo (Boc). En el Esquema General 2, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

- 5 Los intermedios **XIII** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **XII** con reactivos de alquilación adecuados en la etapa (x) en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 en solventes adecuados tales como CH_3CN a temperaturas adecuadas tales como de $28^\circ C$ a $90^\circ C$. La etapa (xi) se puede llevar a cabo al hacer reaccionar los intermedios **XIII** con reactivos de oxidación tales como SeO_2 en solventes adecuados tales como 1, 4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $80^\circ C$ a $100^\circ C$ para proporcionar los intermedios **XIV**.
- 10 Los intermedios **XV** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **XIV** con reactivos de halógeno tales como C_2Cl_6 en la etapa (xii) en presencia de bases adecuadas tales como $n-BuLi$ en solventes adecuados tales como THF a temperaturas adecuadas tales como de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$. Los intermedios **XVI** se pueden obtener por medio de reacción de acoplamiento Suzuki de los intermedios **XV** con ácidos borónicos o ésteres borónicos en la etapa (xiii) utilizando catalizadores de paladio adecuados tales como $Pd(PPh_3)_4$ en presencia de bases adecuadas tales como Na_2CO_3 en solventes adecuados tales como 1,4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $130^\circ C$.

La etapa (xiv) se puede llevar a cabo al hacer reaccionar los intermedios **XVI** con carbenos en solventes adecuados tales como DCM a temperaturas adecuadas tales como de $0^\circ C$ a $25^\circ C$ para proporcionar los intermedios **XVII**. Los intermedios de amino **XVIII** se pueden obtener al hacer reaccionar los intermedios **XVII** con agentes reductores adecuados tales como hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados tales como Pd/C en solventes polares tales como metanol a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ en la etapa (xv). La etapa (xvi) puede consistir en reacciones de acoplamiento de Buchwald al hacer reaccionar los intermedios **XVIII** con los intermedios **VII** utilizando catalizadores de paladio adecuados tales como $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 y ligandos adecuados tales como X-Phos en solventes adecuados tales como 1,4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $120^\circ C$ para proporcionar el compuesto **X**. Si $Z=PG$, el compuesto **XI** se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto **X** con bases adecuadas tales como $NaOH$ en solventes adecuados tales como $MeOH$ a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ en la etapa (xvii).

25

Esquema General 3



El Esquema General 3 proporciona un ejemplo de síntesis para preparar los compuestos **X** y **XI**. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector adecuado, tal como 4-metilbenceno-1-sulfonylo (Ts) o carboxilato de terc-butilo (Boc). El grupo saliente puede ser cualquier grupo saliente adecuado, tal como halógeno (Cl, Br, I) o metanosulfonato. En el Esquema General 3, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y , son como se definen en la Fórmula (I).

Los intermedios **XIX** se pueden obtener por medio de reacción de los intermedios **IV** con reactivos de alquilación adecuados en la etapa (x) en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 en solventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas tales como de $28^\circ C$ a $90^\circ C$. Los intermedios de amino **XX** se pueden obtener por medio de reacción de los intermedios **XIX** con agentes reductores adecuados tales como hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados tales como Pd/C en solventes polares tales como metanol a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ en la etapa (xix). La etapa (xx) puede consistir en reacciones de acoplamiento de Buchwald al hacer reaccionar los intermedios **XX** con los intermedios **VII** en el Esquema 1, utilizando catalizadores de paladio adecuados tales como $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 y ligandos adecuados tales como X-Phos en solventes adecuados tales como 1,4-dioxano a temperaturas adecuadas tales como de $90^\circ C$ a $120^\circ C$ para proporcionar los intermedios **XXI**. Los intermedios **XXI** reaccionan con reactivos de halógeno adecuados tales como MsCl en presencia de bases adecuadas tales como Et_3N en la etapa (xxi) en solventes adecuados tales como DCM a temperaturas adecuadas tales como de $0^\circ C$ a $25^\circ C$ para proporcionar los intermedios **XXII**. La etapa (xxii) se puede llevar a cabo al hacer reaccionar los intermedios **XXII** con diferentes aminas en presencia de bases adecuadas tales como K_2CO_3 en solventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $120^\circ C$ para proporcionar los compuestos **X**. Si $Z=PG$, el compuesto **XI** se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto **X** con bases adecuadas tales como NaOH en solventes adecuados tales como MeOH a temperaturas adecuadas tales como de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ en la etapa (xxiii).

El material de partida y los reactivos que se describen en los esquemas anteriores se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos comercialmente disponibles utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la invención. No se pretende que estos ejemplos limiten el alcance de la presente invención, sino que proporcionen una guía al experto en química para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

Las reacciones por microondas se llevaron a cabo en los siguientes instrumentos: Smith Creator (obtenido de Personal Chemistry, Forboro/MA, actualmente de propiedad de Biotage), Emrys Optimizer (obtenido de Personal Chemistry) y CEM Explorer (suministrado por CEM Discover, Matthews/NC).

Las técnicas convencionales se pueden utilizar en la presente para los trabajos de reacción y purificación de los

productos de los Ejemplos.

Las referencias en los Ejemplos a continuación relativas al secado de las fases o capas orgánicas se pueden referir a secar la solución en sulfato de magnesio o sulfato de sodio y filtrar el agente de secado según las técnicas convencionales. Los productos se pueden obtener generalmente al retirar el solvente mediante evaporación a presión reducida.

La purificación de los compuestos en los ejemplos se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales tales como cromatografía y/o recristalización utilizando solventes adecuados. Los métodos cromatográficos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y MDAP (autopreparación dirigida a la masa, también denominada purificación por LCMS dirigida a la masa). MDAP se describe en, por ejemplo, W. Goetzinger *et al*, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, 238, 153-162.

Se usaron placas de capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para cromatografía de capa fina. Se realizó cromatografía ultrarrápida y de gravedad en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh). Se llevaron a cabo HPLC preparativas mediante el uso de un sistema preparativo de Gilson Preparative System que utiliza una columna de fase inversa Luna 5u C18(2) 100A con elución de un gradiente 10-80 (TFA al 0.1 % en CH₃CN/TFA al 0.1 % acuoso) o un gradiente 10-80 (CH₃CN/agua). El sistema Combi-Flash utilizado para la purificación en esta solicitud se obtuvo de Isco, Inc. La purificación por Combi-Flash se llevó a cabo utilizando una columna de SiO₂ preenvasada, un detector con longitud de onda de UV a 254 nm y mezcla de solventes.

Las expresiones "Combi-Flash", "Biotage®", "Biotage 75" y "Biotage SP4®" cuando se utilizan en la presente se refieren a sistemas de purificación automática comercialmente disponibles que utilizan cartuchos de gel de sílice preenvasados.

Los compuestos finales se caracterizaron con LCMS (las condiciones se enumeran a continuación) o NMR. Las estructuras de los regiosómeros o estereoisómeros se designaron en base a la constante de acoplamiento de NMR y/o estudios de efecto nuclear Overhauser (NOE, por sus siglas en inglés) u otros métodos analíticos conocidos por el experto en la técnica. Los espectros 1H-NMR se registraron utilizando un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz. CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-*d*₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD₃OD (o MeOD) es tetradeuteriometanol. Los cambios químicos se indican en partes por millón (ppm) con respecto al estándar interno de tetrametilsilano (TMS) o el solvente de NMR. Las abreviaturas para datos NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de triplete, app = aparente, br = amplio. *J* indica la constante de acoplamiento de NMR medida en Hertz. Se tomaron espectros de masa en los instrumentos, mediante el uso de técnicas de ionización por electroaspersión (ES). Todas las temperaturas se indicaron en grados Celsius. Otras abreviaturas se describen en ACS Stile Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

La estereoquímica absoluta se puede determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, dicroísmo circular vibratorio (VCD, por sus siglas en inglés) o por rayos X.

En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, típicamente se proporciona una referencia a un intermedio. Este se proporciona únicamente como ayuda para el experto en química. El material de partida no necesariamente se prepara a partir del lote al que se hace referencia.

Condiciones LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene TFA al 0.05 % / CH₃CN al 0.05 %

Columna: Agilent SB-C18 4.6 x 30 mm-1.8 micrómetros

Detección: detector de matriz de fotodiodos (PDA) y MS

2) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene NH₄HCO₃ 10 mmol / CH₃CN

Columna: XBridge™ C18 4.6 x 50 mm-3.5 micrómetros

Detección: detector de matriz de fotodiodos (PDA) y MS

3) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene NH₄OAc al 0.02 % / CH₃CN

Columna: Welch Ultimate XB-C18 5 μm 4.6*33 mm

Detección: detector de matriz de fotodiodos (PDA) y MS

Condiciones de MDAP:

1) Condiciones ácidas:

Instrumento: instrumento Waters

Columna: columna Sunfire Prep C18 (5 μ m, 19 x 50 mm)

5 Fase móvil: agua que contiene TFA al 0.05% / CH₃CN.

2) Condiciones básicas:

Instrumento: instrumento Waters

Columna: columna Xbridge Prep C18 (5 μ m, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene amoníaco al 0.04% / CH₃CN.

10 Condiciones de HPLC preparativa

Instrumento: instrumento Waters

Columna: columna OBD Xbridge Prep C18 (10 μ m, 19 x 250 mm)

Fase móvil: agua que contiene amoníaco al 0.08 % / acetonitrilo.

Instrumentos de aislamiento de HPLC quiral:

15 1. Gilson Gx-281 Prep LC (Gilson 806 Manometric Module, Gilson 811D Dynamic Mixer, Gilson Gx-281 prep liquid handler, Gilson 306 Pump *2, Gilson 156 Detector),

2. Agilent 1200 serie Prep LC (Agilent G1361A Prep pump *2, Agilent G2260A Prep ELA, Agilent G1315D DAD Detector, Agilent G1364B Prep FC),

20 3. Thar SFC Prep 80 (TharSFC ABPR1, TharSFC SFC Prep 80 CO₂ Pump, TharSFC Co-Solvent Pump, TharSFC Cooling Heat Exchanger y Circulating Bath, TharSFC Mass Flow Meter, TharSFC Static Mixer, TharSFC Injection Module, Gilson UV Detector, TharSFC Fraction Collection Module).

Condiciones de análisis de HPLC quiral:

Instrumento: Agilent 1200 serie HPLC o Thar Analytical SFC

Columna y fase móvil: tal como se describe a continuación en los ejemplos.

25 [α]_D se obtuvo al utilizar un polarímetro automático: SGW[®]-1.

Abreviaturas y fuentes de recursos

Las siguientes abreviaturas y recursos se utilizan en la presente a continuación:

ACN Acetonitrilo

Ac. – acuoso

30 Boc₂O – Dicarbonato de di-*tert*-butilo

n-BuLi – Butilo

CbzCl – Cloroformiato de bencilo

DAST – Trifluoruro de dietilaminoazufre

dba – dibencilidenoacetona

35 DBU– 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE – 1,2-Dicloroetano

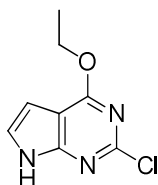
DCM – Diclorometano

DIAD – Azodicarboxilato de diisopropilo

- DIPEA – *N, N*-Diisopropiletilamina
 DMA – *N, N*-dimetilacetamida
 DMF – Dimetilformamida
 DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
 5 DMSO – Dimetilsulfóxido
 dppf – 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
 EA – Acetato de etilo
 Et – Etilo
 Et₂O – Éter dietílico
 10 EtOAc – Acetato de etilo
 LDA – Diisopropilamida de litio
 LiAlH₄ – Hidruro de litio y aluminio
 LHMDs (o LiHMDS) – Bis(trimetilsilil)amida de litio
 Me – Metilo
 15 MsCl – Cloruro de metanosulfonilo
 NIS – *N*-yodosuccinimida
 NaBH₄ – Borohidruro de sodio
 HOAc- Ácido acético
 SEMCl- (2-(Clorometoxi)etil)trimetilsilano
 20 SOCl₂ –Cloruro de tionilo
 TBAF- Fluoruro de tetrabutilamonio
 TEA – Trietilamina
 TFA – Ácido trifluoroacético
 THF – Tetrahidrofurano
 25 PE - Éter de petróleo
 X-Phos - 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Descripción D1

2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (D1)



- 30 **Método A:** Una solución de 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (500 mg, 2.66 mmol) y etóxido de sodio (181 mg, 2.66 mmol) en etanol (8 mL) y THF (8.00 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=25:1) para proporcionar el compuesto del título **D1** (300 mg, 1.214 mmol, 45.7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 198 [M+1]⁺. t_R=1523 min. (LCMS condición 2)

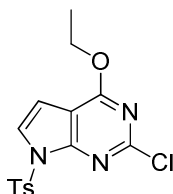
Método B: Una solución de 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (13 g, 69.1 mmol), etóxido de sodio (5,65 g, 83 mmol) en etanol (100 mL) se calentó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua. El sólido formado se filtró y luego se secó para proporcionar el compuesto del título **D1** (10.0 g, 50.6 mmol, 73.2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

5 LCMS: 198 [M+1]⁺. *t_R*=1.871 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.23 (br. s., 1H), 7.38 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Descripción D2

2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (D2)



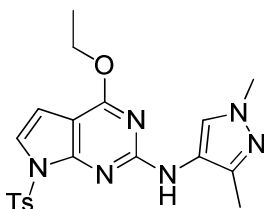
10 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (8 g, 40.5 mmol) en DMF (50 mL) se agregó yoduro de sodio (1.619 g, 40.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (7.72 g, 40.5 mmol) a esta mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (450 mL) y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua (90 mL) y luego se secó para proporcionar el compuesto del título **D2** (10 g, 26.2 mmol, 64.6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15

LCMS: 352 [M+H]⁺. *t_R*=1.871 min. (LCMS condición 2)

Descripción D3

N-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D3)



20

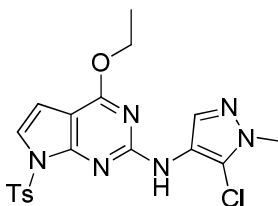
25 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (200 mg, 0.568 mmol), 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina, clorhidrato (105 mg, 0.568 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (49.3 mg, 0.085 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (157 mg, 1.137 mmol) y PdCl₂(pddf) (46.4 mg, 0.057 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=25:1) para proporcionar el compuesto del título **D3** (100 mg, 0.234 mmol, 41.2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25

LCMS: 427 [M+H]⁺, *t_R*=1.75 min. (LCMS condición 2)

Descripción D4

N-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (D4)



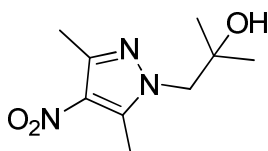
Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (100 mg, 0.284 mmol) y 3-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (44.9 mg, 0.341 mmol), carbonato de potasio (79 mg, 0.568 mmol),

PdCl₂(pddf)-CH₂Cl₂ (23.21 mg, 0.028 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (20.33 mg, 0.043 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **D4** (100 mg, 0.190 mmol, 66.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

5 LCMS: 447 [M+H]⁺, t_R=1.542 min. (LCMS condición 2)

Descripción D5

1-(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (D5)

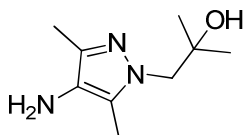


10 A una solución de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (1.0 g, 7.09 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó 2,2-dimetiloxirano (1.788 g, 24.80 mmol) y DBU (2.136 mL, 14.17 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D5** (800 mg, 3.75 mmol, 52.9 % de rendimiento).

LCMS: 214 [M+H]⁺, t_R=1.06 min. (LCMS condición 2)

15 Descripción D6

1-(4-amino-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (D6)

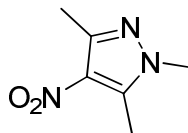


20 A una solución de 1-(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (que se puede preparar según D5) (800mg, 3.75 mmol) en metanol (15 mL) se agregó Pd/C (100 mg, 0.094 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche bajo hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D6** (680 mg, 3.66 mmol, 98 % de rendimiento).

LCMS: 184 [M+H]⁺, t_R=0.74 min. (LCMS condición 2)

Descripción D7

25 1,3,5-trimetil-4-nitro-1H-pirazol (D7)

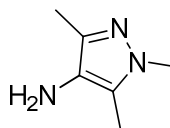


30 A una solución de 3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (1.0 g, 7.09 mmol) en THF (25 mL) se agregó formaldehído (0.255 g, 8.50 mmol) a 0°C. Luego de agitar durante 30 min, se agregó NaCNBH₃ (0.668 g, 10.63 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D7** (850 mg, 4.99 mmol, 70.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 156.1 [M+H]⁺. t_R = 1.35 min. (LCMS condición 2)

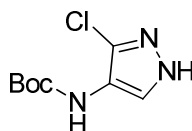
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.73 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.36 (3H, s).

35

Descripción D8**1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (D8)**

5 Una solución de 1,3,5-trimetil-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D7) (850 mg, 5.48 mmol) y Pd/C (146 mg, 0.137 mmol) en metanol (15 mL) se agitó durante la noche bajo hidrógeno a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se lavó con EtOH (10 mL x 3). EL filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D8** (650 mg, 4.88 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

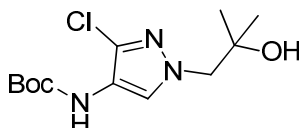
LCMS: 126,1 [M+H]⁺, t_R=0.69 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D9**terc-butil-(3-cloro-1H-pirazol-4-il)carbamato (D9)**

15 A una solución de 3-cloro-1H-pirazol-4-amina (1 g, 8.51 mmol) (que se puede preparar según un ejemplo de la solicitud internacional de PCT WO2011048082), (Boc)₂O (2.043 g, 9.36 mmol) en THF (50 mL) y agua (5 mL) a 20°C se agregó carbonato de sodio (1.984 g, 18.72 mmol). La reacción se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua y, luego se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y solución de NaHCO₃ (50 mL). La capa orgánica se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título **D9** (1.5 g, 6.89 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 218 [M+H]⁺. t_R = 1.416 min. (LCMS condición 2)

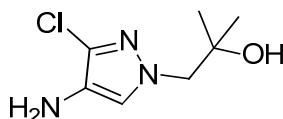
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ: 10.78 - 11.60 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 1.52 (s, 9H).

20 Descripción D10**terc-butil-(3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)carbamato (D10)**

25 A una solución de *terc*-butil-(3-cloro-1H-pirazol-4-il)carbamato (que se puede preparar según D9) (320 mg, 1.470 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó DBU (0.443 mL, 2.94 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (318 mg, 4.41 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D10** (260 mg, 0.610 mmol, 41.5 % de rendimiento).

LCMS: 290 [M+H]⁺. t_R = 1.186 min. (LCMS condición 2)

30 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.79 (br. s., 1H), 3.99 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.18 (s, 6H).

Descripción D11**1-(4-amino-3-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (D11)**

35 Una solución de *terc*-butil-(3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)carbamato que se puede preparar según D10) (100 mg, 0.345 mmol) y HCl (3 mL, 12.00 mmol, 4M en dioxano) se agitó a 35°C durante 12 horas. El solvente

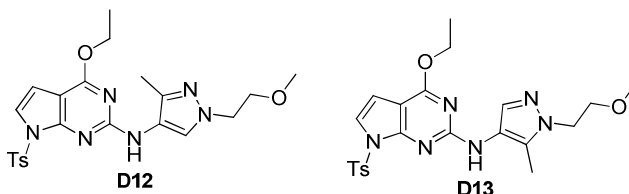
se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título **D11** (50 mg, 0.264 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 190 [M+H]⁺. t_R=1.046 min. (LCMS condición 2)

Descripción D12 y D13

5 **4-etoxi-N-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-amina (D12)**

4-etoxi-N-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-amina (D13)

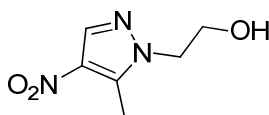


Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (318 mg, 2.047 mmol), una mezcla de 1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina y 1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (318 mg, 2.047 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT 2012062783) dicitohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (148 mg, 0.256 mmol), carbonato de potasio (471 mg, 3.41 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (139 mg, 0.171 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agitaron durante la noche a 90°C. Luego, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar la mezcla del compuesto del título **D12** y **D13** (650 mg, 0.995 mmol, 58.3 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 471 [M+H]⁺. t_R=1.76 min. (LCMS condición 2)

Descripción D14

2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-etanol (D14)



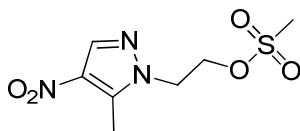
A una solución de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (2.0g, 15.74 mmol) y 1,3-dioxolan-2-ona (6.93 g, 79 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó hidróxido de sodio (1.888 g, 47.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 15 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **D14** (400 mg, 2.337 mmol, 14.85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 172 [M+H]⁺. t_R=1.130 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.11 (s, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 2H), 2.77 (t, 1H), 2.68 (s, 3H).

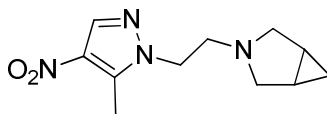
Descripción D15

2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il) etil-metanosulfonato (D15)



A una solución de 2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-etanol (que se puede preparar según D14) (200mg, 1.169 mmol) y DIPEA (0.204 mL, 1.169 mmol) en THF (5 mL) se agregó anhídrido metanosulfónico hipocloroso (0.210 mL, 1.169 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso (20 mL), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D15** (300 mg, 0.951 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite.

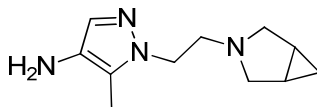
LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=1.316 min. (LCMS condición 2)

Descripción D16**3-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-etil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano (D16)**

- 5 Una solución de 2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il) etil-metanosulfonato (que se puede preparar según D15) (288 mg, 1.155mmol), 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (80 mg, 0.962 mmol) y carbonato de potasio (399 mg, 2.89 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D16** (150 mg, 0.552 mmol, 57.4 % de rendimiento) como un aceite.

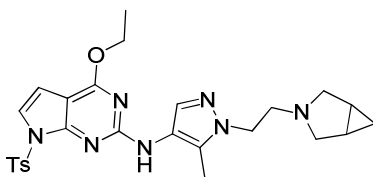
LCMS: 237 [M+H]⁺. t_R=1.612 min. (LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.08 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 2H), 0.54 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H), 0.33 (td, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H)

Descripción D17**1-(2-(3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D17)**

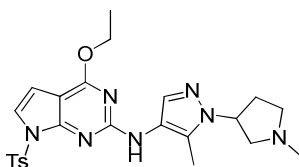
- 15 Una solución de 3-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-etil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano (que se puede preparar según D16) (200mg, 0.846 mmol) y Pd/C (45.0 mg, 0.042 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche a 20°C bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D17** (150mg, 0.727 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite.

- 20 LCMS: 151 [M+H]⁺. t_R=1.207 min. (LCMS condición 2)

Descripción D18**N-(1-(2-(3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D18)**

- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (200 mg, 0.568 mmol), D17 (117 mg, 0.568 mmol), PdCl₂(dppf) (46.4 mg, 0.057 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (49.3 mg, 0.085 mmol) y carbonato de potasio (157 mg, 1.137 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:3) para proporcionar el compuesto del título **D18** (100 mg, 0.165 mmol, 29.0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

- 30 LCMS: 522 [M+H]⁺. t_R=1.869 min. (LCMS condición 2)

Descripción D19**(±)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D19)**

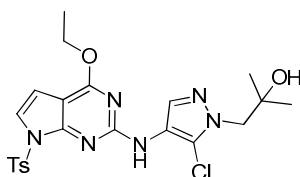
- 35

5 A una solución de 5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (237 mg, 1.313 mmol), 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (420 mg, 1.194 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) (104 mg, 0.179 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (330 mg, 2.388 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (97 mg, 0.119 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D19** (240 mg, 0.498 mmol, 41.7 % de rendimiento) como un sólido negro.

LCMS: 495.7 [M+H]⁺. t_R = 1.58 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D20

1-(5-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (D20)



15 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (224 mg, 0.638 mmol), 1-(4-amino-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, (110 mg, 0.580 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional de PCT WO2012062783) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se agregó PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47.4 mg, 0.058 mmol) y carbonato de sodio (123 mg, 1.160 mmol). La mezcla se irradió por microondas a 90°C durante 45 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D20** (200 mg, 0.285 mmol, 49.2 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

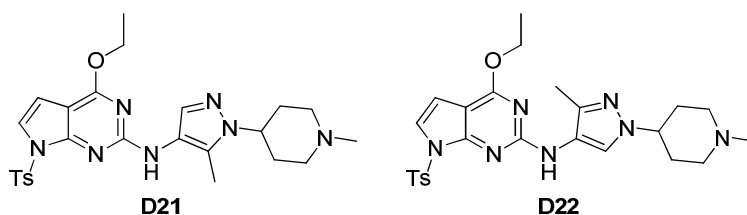
20

LCMS: 504.5 [M+H]⁺. t_R = 1.614 min. (LCMS condición 2)

Descripción D21 y D22

4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D21)

4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D22)



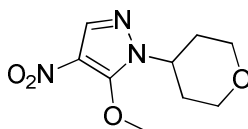
25

30 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (362 mg, 1.029 mmol), una mezcla de 5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina y 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (200 mg, 1.029 mmol), (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO 2012062783), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (89 mg, 0.154 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (285 mg, 2.059 mmol) y PdCl₂(dppf) (84 mg, 0.103 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. EL producto en bruto se purificó mediante Biotage para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D11** y **D12** (130 mg, 0.140 mmol, 13.63 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

35 LCMS: 510.1 [M+H]⁺. t_R = 1.45 min. (LCMS condición 2)

Descripción D23

5-metoxi-4-nitro-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol (D23)

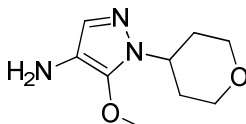


5 A una solución de 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (200 mg, 0.863 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT, WO2012062783) en DMF (3 mL) se agregó hidruro de sodio (51.8 mg, 2.159 mmol) lentamente bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó metanol (41.5 mg, 1,295 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante otras 3 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante Biotage para proporcionar el compuesto del título **D23** (140 mg, 0.592 mmol, 68.5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 228 [M+H]⁺. t_R = 1.503 min. (LCMS condición 2)

Descripción D24

5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D24)

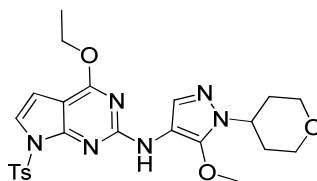


10 Una solución de 5-metoxi-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (que se puede preparar según D23) (200 mg, 0.880 mmol), clorhidrato de amoníaco (235 mg, 4.40 mmol) y hierro (246 mg, 4.40 mmol) en agua (2 mL) y etanol (2.000 mL) se agitó durante la noche a 70°C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en etanol y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título **D24** (160 mg, 0.811 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite marrón que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R = 0.896 min. (LCMS condición 2)

Descripción D25

4-etoxi-N-(5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-amina (D25)

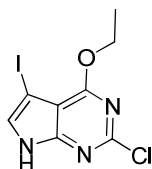


20 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D2) (241 mg, 0.686 mmol), 5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D24) (123 mg, 0.624 mmol) y dicitclohexil-(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (44.6 mg, 0.094 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se agregó PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50.9 mg, 0.062 mmol) y carbonato de sodio (132 mg, 1.247 mmol). La mezcla se irradió por microondas a 90°C durante 45 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D25** (80 mg, 0.106 mmol, 17.02 % de rendimiento).

LCMS: 513 [M+H]⁺. t_R = 1.961 min. (LCMS condición 2)

Descripción D26

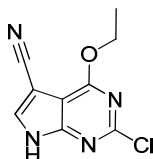
30 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (D26)



35 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (500 mg, 2.53 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NIS (683 mg, 3.04 mmol) en una parte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con Na₂S₂O₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D26** (800 mg, 2.473 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite.

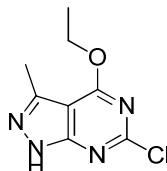
LCMS: 324 [M+H]⁺. t_R = 3.210 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, 3H).

Descripción D27**2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (D27)**

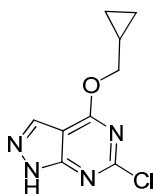
5 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D26) (610 mg, 1.886 mmol) en DMA (5 mL) se agregó cianuro de cobre (I) (507 mg, 5.66 mmol). La reacción se irradió por microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:2) para proporcionar el compuesto del título **D27** (200 mg, 0.898 mmol, 47.6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

10 LCMS: 223 [M+H]⁺. t_R = 2.777 min. (LCMS condición 1)

Descripción D28**6-cloro-4-etoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (D28)**

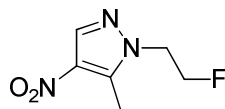
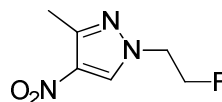
15 A una solución de etanol (0.227 g, 4.93 mmol) en THF (60 mL) se agregó hidruro de sodio (0.591, 14.78 mmol) en baño de hielo. Después de 20 minutos, se agregó 4,6-dicloro-3-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidina (1g, 4.93 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se concentró para retirar el solvente y se diluyó con acetato de etilo (220 mL). La capa orgánica se lavó con agua (60 mL x 2), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 86 %.

20 LCMS: 213 [M+H]⁺. t_R = 2.775 min. (LCMS condición 1)

Descripción D29**6-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (D29)**

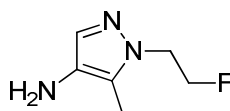
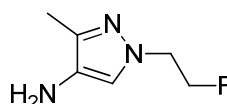
25 A una solución de ciclopropilmetanol (1.908 g, 26.5 mmol) en THF (200 mL) se agregó hidruro de sodio (3.17 g, 79 mmol) en baño de hielo. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 4,6-dicloro-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidina (5 g, 26.5 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua (80 mL), se concentró para retirar el solvente y se diluyó con acetato de etilo (220 mL). La capa orgánica se lavó con agua (80 mL x 2), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 84%.

30 LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R = 2.918 min. (LCMS condición 1)

Descripción D30 y D31**1-(2-fluoroetil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D30)****1-(2-fluoroetil)-3-metil-4-nitro-1H-pirazol (D31)****D30****D31**

- 5 Una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (2.0 g, 15.74 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (2.197 g, 17.31 mmol) y Cs₂CO₃ (10.25 g, 31.5 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se filtró y la solución se concentró al vacío para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D30** (2.6 g, 6.01 mmol, 38.2 % de rendimiento) y **D31** (2.6 g, 9.01 mmol, 57.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

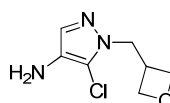
LCMS: 174 [M+H]⁺. t_R = 1.161 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D32 y D33**1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D32)****1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina (D33)****D32****D33**

- 15 Una solución de la mezcla de 1-(2-fluoroetil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D30) y 1-(2-fluoroetil)-3-metil-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D31) (D30 y D31 juntos, 1200 mg, 2.772 mmol) y Pd/C (100 mg, 0.940 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego el producto en bruto se filtró y la solución se concentró para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D32** (500 mg, 1.397 mmol, 50 % de rendimiento) y **D33** (500 mg, 2.096 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

- 20 **D32**: LCMS: 144 [M+H]⁺. t_R = 0.64 min. (LCMS condición 1)

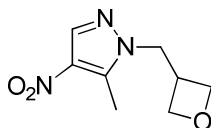
D33: LCMS: 144 [M+H]⁺. t_R = 0.73 min. (LCMS condición 1)

Descripción D34**5-cloro-1-(oxetan-3-il-metil)-1H-pirazol-4-amina (D34)**

- 25 Una solución de 5-cloro-4-nitro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol (290 mg, 1.333 mmol) (que se puede preparar según la publicación de la solicitud de patente estadounidense 20130079321) y hierro (372 mg, 6.66 mmol) en etanol (2 mL) y agua (2.000 mL) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **D34** (140 mg, 0.746 mmol, 56.0 % de rendimiento) como un sólido.

- 30 LCMS: 188 [M+H]⁺. t_R = 0.76 min. (LCMS condición 2)

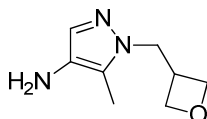
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.07 (s, 1H), 4.54 - 4.70 (m, 2H), 4.38 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.90 - 4.08 (m, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 1H).

Descripción D35**5-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol (D35)**

5 A una solución de ácido metilborónico (413 mg, 6.89 mmol), 5-cloro-4-nitro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol (500 mg, 2.298 mmol) y carbonato de sodio (731 mg, 6.89 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0.400 mL) se agregó aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (188 mg, 0.230 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D35** (280 mg, 1.278 mmol, 55.6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

10 LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=1.421 min. (LCMS condición 2)

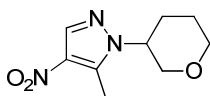
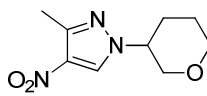
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.06 (s, 1H), 4.79 - 4.91 (m, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.62 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 3H).

Descripción D36**5-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina (D36)**

15 Una solución de 5-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol (que se puede preparar según D35) (260 mg, 1.319 mmol) y hierro (368 mg, 6.59 mmol) en etanol (2 mL) y agua (2.000 mL) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título **D36** (275 mg, 0.822 mmol, 62.4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

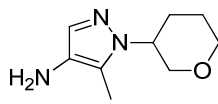
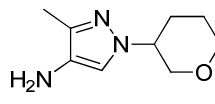
20 LCMS: 168 [M+H]⁺. t_R=0.32 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (s, 1H), 5.23 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 2H), 4.43 (ddd, *J* = 11.2, 8.3, 2.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

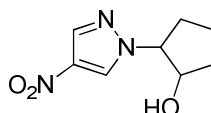
Descripción D37 y D38**(±)-5-metil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol (D37)****(±)-3-metil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol (D38)****D37****D38**

30 Una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (1.5 g, 11.80 mmol) y metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-il (3.19 g, 17.70 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (2.447 g, 17.70 mmol) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) y además se purificó mediante HPLC preparativa para obtener la mezcla de los compuestos del título **D37** y **D38** (500 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.266 min. (LCMS condición 2)

Descripción D39 y D40**(±)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D39)****(±)-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D40)****D39****D40**

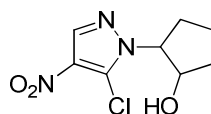
- 5 Una solución de mezcla de (±)-5-metil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol (que se puede preparar según D37) y (±)-3-metil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol (que se puede preparar según D38) (D37 y D38 juntos, 450mg, 2.131 mmol) y hierro (595 mg, 10.65 mmol) en etanol (2 mL) y agua (2.000 mL) se agitó a 80°C durante alrededor de 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D39** y **D40** (150 mg, 0.828 mmol, 38.8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=0.98 min. (LCMS condición 2)**Descripción D41****(±)-trans-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D41)**

- 15 Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5.0g, 44.2 mmol), 6-oxabicyclo-[3.1.0]-hexano (4.46 g, 53.1 mmol) (que se puede preparar según *Tetrahedron*, 64(39), 9253-9257; 2008) y Cs₂CO₃ (18.73 g, 57.5 mmol) en DMF (40 mL) se calentó durante la noche a 80°C. La mezcla se agregó al agua (300 mL), se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=2:1) para proporcionar el compuesto del título **D41** (7.0g, 33.4 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite.

- 20 LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=1.118 min. (LCMS condición 2)

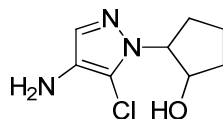
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.32 - 4.48 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 2.25 (m, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 1H).

Descripción D42**(±)-trans-2-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D42)**

- 25 A una solución de (±)-trans-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D41)(3.5g, 17.75 mmol) en THF seco (100 mL) agitada bajo nitrógeno a -78°C se agregó una solución bis(trimetilsilil)amida de litio (53.2 mL, 53.2 mmol) en THF por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó una solución de percloroetano (10.50 g, 44.4 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D42** (1.3g, 5.61 mmol, 31.6 % de rendimiento) como un aceite.

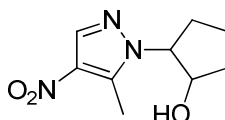
LCMS: 232 [M+H]⁺. t_R=1.258 min. (LCMS condición 2)

- 35 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.20 (s, 1H), 4.60 - 4.73 (m, 2H), 2.14 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 2.08 (m, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 1H).

Descripción D43**(±)-*trans*-2-(4-amino-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D43)**

5 La mezcla de (±)-*trans*-2-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D42) (500mg, 2.159 mmol) y hierro (1205 mg, 21.59 mmol) en etanol (40 mL) y agua (40.0 mL) se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D43** (350 mg, 1.649 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite.

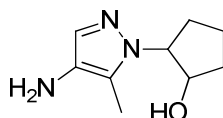
LCMS: 202 [M+H]⁺. *t_R* = 0.944 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D44**(±)-*trans*-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D44)**

15 A una mezcla de (±)-*trans*-2-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D42) (700mg, 3.02 mmol), ácido metilborónico (543 mg, 9.07 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2.000 mL) se agregó PdCl₂(dppf) (111 mg, 0.151 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 75°C bajo nitrógeno. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D44** (400 mg, 1.515 mmol, 50.1 % de rendimiento) como un aceite.

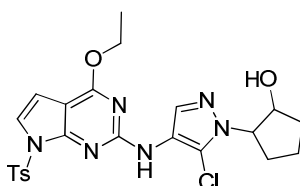
LCMS: 212 [M+H]⁺. *t_R* = 1.265 min. (LCMS condición 2)

20 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.10 (s, 1H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.08 - 2.24 (m, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.82 (m, 1H).

Descripción D45**(±)-*trans*-2-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D45)**

25 Una solución de (±)-*trans*-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D44) (400mg, 1.894 mmol) y Pd/C (101 mg, 0.095 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche a 20°C bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D45** (300 mg, 1.407 mmol, 74,3 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 182 [M+H]⁺. *t_R* = 1.057 min. (LCMS condición 2)

30 Descripción D46**(±)-*trans*-2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D46)**

35 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (600 mg, 1.705 mmol), (±)-*trans*-2-(4-amino-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D43) (344 mg, 1.705

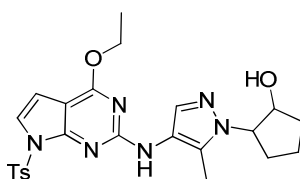
mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (148 mg, 0.256 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (471 mg, 3.41 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (139 mg, 0.171 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:3) para proporcionar el compuesto del título **D46** (350 mg, 0.555 mmol, 32.5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 517 [M+H]⁺. t_R=1.820 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.36 (br. s., 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 5H), 6.46 - 6.57 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Descripción D47

(±)-*trans*-2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D47)



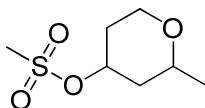
A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (500 mg, 1.421 mmol), (±)-*trans*-2-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D45) (300 mg, 1.655 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (123 mg, 0.213 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (393 mg, 2.84 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (116 mg, 0.142 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:3) para proporcionar el compuesto del título **D47** (250mg, 0.337 mmol, 23.73% de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 497 [M+H]⁺. t_R=1.547 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.70 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 4H), 6.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 3H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 1.74 (dq, *J* = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Descripción D48

(±)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il- metanosulfonato (D48)

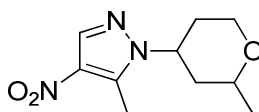


A una solución de 2-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1 g, 8.61 mmol) y DIPEA (2.255 mL, 12.91 mmol) en DCM (10 mL) agitada a 0°C se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.356 mL, 10.33 mmol) en DCM (2 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (10 mLx3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **D48** (1.1g, 5.66 mmol, 65.8 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.70 - 4.87 (m, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 12.0, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.52 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.73 - 1.87 (m, 1H), 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.20 - 1.26 (m, 3H).

Descripción D49

(±)-5-metil-1-(2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D49)



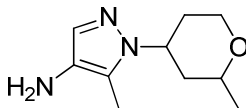
Una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (3.04 g, 23.89 mmol), (±)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il- metanosulfonato (que se puede preparar según D48) (5.8 g, 29.9 mmol) y Cs₂CO₃ (9.73 g, 29.9 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se filtró y la solución se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC

preparativa para proporcionar el compuesto del título **D49** (870 mg, 3.86 mmol, 16.1 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.52 min. (LCMS condición 2)

Descripción D50

5 (±)-5-metil-1-(2-metil-tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D50)



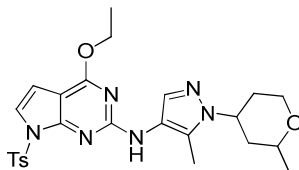
Una solución de (±)-5-metil-1-(2-metil-tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D49) (220 mg, 0.977 mmol) y hierro (545 mg, 9.77 mmol) en etanol (4 mL) y agua (4.00 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la solución se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D50** (200 mg, 0.727 mmol, 74,5 % de rendimiento) como un aceite negro.

LCMS: 196 [M+H]⁺. t_R=1.16 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.15 (s, 1H), 4.43 (m, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.30 (m, *J* = 9.3, 6.3, 6.3, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Descripción D51

(±)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(2-metil-tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D51)



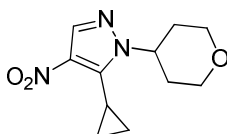
A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (541 mg, 1.536 mmol), (±)-5-metil-1-(2-metil-tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D50) (200 mg, 1.024 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (73.2 mg, 0.154 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (283 mg, 2.049 mmol) y PdCl₂(dppf) (84 mg, 0.102 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (80 mL). La capa orgánica se lavó con agua (80 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D51** (300 mg, 0.382 mmol, 37.3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 511 [M+H]⁺. t_R=1.62 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.70 - 7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 3.88 (dt, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (dt, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 13.9, 9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Descripción D52

5-ciclopropil-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (D52)

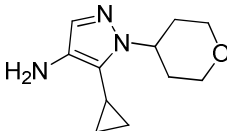


A una solución de ácido ciclopropilborónico (556 mg, 6.48 mmol), 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (500 mg, 2.159 mmol) y carbonato de sodio (458 mg, 4.32 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se agregó PdCl₂(pddf) (176mg, 0.216 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas bajo nitrógeno. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante Biotage para proporcionar el compuesto **D52** (300 mg, 1.151 mmol, 53.3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 328 [M+H]⁺. t_R=1.304 min. (LCMS condición 2)

Descripción D53

5-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D53)

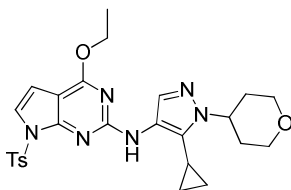


5 Una solución de 5-ciclopropil-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (que se puede preparar según D52) (200 mg, 0.843 mmol), clorhidrato de amoníaco (225 mg, 4.21 mmol) y hierro (235 mg, 4.21 mmol) en agua (2 mL) y etanol (2.000 mL) se agitó a 70°C bajo nitrógeno durante la noche. El solvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en etanol y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D53** (150 mg, 0.651 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite marrón.

10 LCMS: 208 [M+H]⁺. t_R=0.995 min. (LCMS condición 2)

Descripción D54

N-(5-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrol- [2,3-d]-pirimidin-2-amina (D54)

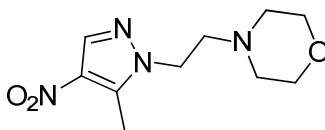


15 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrol- [2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (18.67 mg, 0.053 mmol), 5-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D53) (10 mg, 0.048 mmol), carbonato de sodio (10.23 mg, 0.096 mmol), PdCl₂(pddf)-CH₂Cl₂ (3.94 mg, 4.82 μmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3.45 mg, 7.24 μmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se irradió por microondas 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D54** (18 mg, 0.024 mmol, 50.0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

20 LCMS: 523 [M+H]⁺. t_R=1.834 min. (LCMS condición 2)

Descripción D55

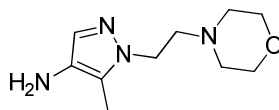
4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)-morfolino (D55)



25 Una solución de 2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-etil-metanosulfonato (que se puede preparar según D15) (200 mg, 0.802 mmol), morfolino (80 mg, 0.918 mmol) y carbonato de potasio (381 mg, 2.75 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D55** (150mg, 0.312 mmol, 34.0 % de rendimiento) como un aceite.

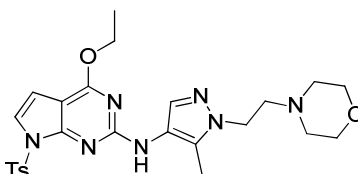
30 LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=1.120 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.10 (s, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 4H), 2.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 - 2.52 (m, 4H).

Descripción D56**5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina (D56)**

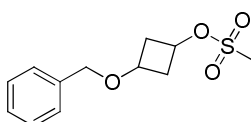
- 5 Una solución de 4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)-morfolino (que se puede preparar según D55) (150mg, 0.624 mmol) y Pd/C (33.2 mg, 0.031 mmol) en metanol (5 mL) se agitó durante la noche a °C bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título **D56** (100 mg, 0.476 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 211 [M+H]⁺. t_R = 1.008 min. (LCMS condición 2)

Descripción D57**10 4-etoxi-N-(5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D57)**

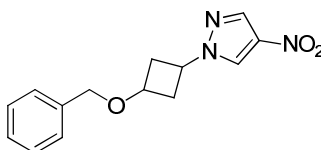
- 15 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (150 mg, 0.426mmol), 5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D56) (100 mg, 0.476 mmol) y (9,9- dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (37.0 mg, 0.064 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (118 mg, 0.853 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D57** (70 mg, 0.109 mmol, 25.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

- 20 LCMS: 525 [M+H]⁺. t_R = 1.743 min. (LCMS condición 2)

Descripción D58**metanosulfonato de 3-benciloxi-ciclobutilo (D58)**

- 25 Una solución de DIPEA (5.33 mL, 30.5 mmol) y 3-(benciloxi)ciclobutanol (3.63 g, 20.34 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (2.33 g, 20.34 mmol). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D58** (3.3 g, 12.87 mmol, 63.3 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: 257 [M+H]⁺. t_R = 1.460 min. (LCMS condición 2)

30 Descripción D59**1-(3-(benciloxi)-ciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (D59)**

- 35 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (765 mg, 6.77 mmol) y metanosulfonato de 3-benciloxi-ciclobutilo (que se puede preparar según D58) (2601 mg, 10.15 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (1403 mg, 10.15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se

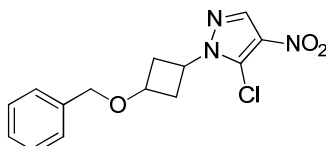
concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D59** (1,4 g, 5.12 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 274 [M+H]⁺. t_R=1.499 min. (LCMS condición 2)

5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.44 (m, 5H), 5.01 - 5.18 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 2.64 - 2.75 (m, 2H), 2.48 - 2.61 (m, 2H).

Descripción D60

1-(3-(benciloxi)ciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol (D60)



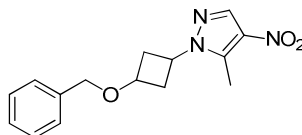
10 A una solución de 1-(3-(benciloxi)-ciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D59) (1.4 g, 5.12 mmol) en THF seco (10 mL) agitada bajo nitrógeno a -70°C se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (3.43 g, 20.49 mmol) en THF (10 mL) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó una solución de percloroetano (3.64 g, 15.37 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a -78°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución de NH₄Cl acuoso (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante
15 cromatografía en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D60** (700 mg, 2.275 mmol, 44.4 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 308 [M+H]⁺. t_R=1.79 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 5H), 5.09 - 5.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.32 - 4.41 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H).

20 Descripción D61

1-(3-(benciloxi)-ciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D61)

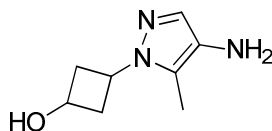


25 A una solución de ácido metilborónico (233 mg, 3.90 mmol), 1-(3-(benciloxi)ciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D60) (400 mg, 1.300 mmol) y carbonato de sodio (413 mg, 3.90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.300 mL) se agregó aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (106 mg, 0.130 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75°C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D61** (130 mg, 27.8 %).

LCMS: 288 [M+H]⁺. t_R=1.549 min. (LCMS condición 2)

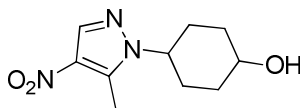
Descripción D62

30 3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (D62)



35 Una solución de 1-(3-(benciloxi)-ciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D61) (200 mg, 0.696 mmol) y Pd/C (50mg, 0.047 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D62** (100 mg, 0.598 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

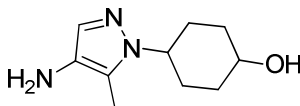
LCMS: 168 [M+H]⁺. t_R=0.693 min. (LCMS condición 2)

Descripción D63**(±)-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (D63)**

- 5 Una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (2.053 g, 16.16 mmol), ciclohexano-1,4-diil dimetanosulfonato (5.5 g, 20.20 mmol) y Cs₂CO₃ (6.58 g, 20.20 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a 90°C durante 40 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=10:1) para obtener un producto en bruto (1.1 g, 2.502 mmol, 12.39 % de rendimiento), que se purificó además mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 0.757 mmol) como un aceite incoloro.

LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.02 min. (LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): 8.18 (s, 1H), 4.69 - 4.93 (m, 1H), 4.05 - 4.09 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 4H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.93 (m, 1H).

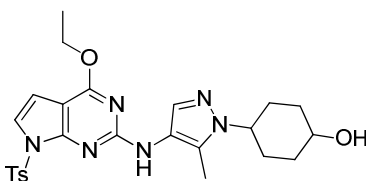
Descripción D64**(±)-4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (D64)**

- 15 Se agitó una solución de D63 (170 mg, 0.755 mmol) y hierro (421 mg, 7.55 mmol) en etanol (6 mL) y agua (6.00 mL) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D64** (160 mg, 0.492 mmol, 65.1 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 196 [M+H]⁺. t_R=1.03 min. (LCMS condición 2)

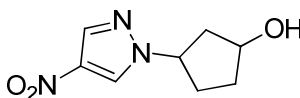
Descripción D65

- 20 **(±)-4-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (D65)**



- 25 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (432 mg, 1.229mmol), (±)-4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (que se puede preparar según D64) (160 mg, 0.819 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (58.6 mg, 0.123 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (226 mg, 1.639 mmol) y PdCl₂(pddf) (66.9 mg, 0.082 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D65** (100 mg, 0.143 mmol, 17.45 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

- 30 LCMS: 511 [M+H]⁺. t_R=1.93 min. (LCMS condición 2)

Descripción D66**(±)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D66)**

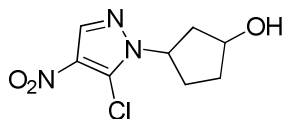
- 35 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.3 g, 11.50 mmol), metanosulfonato de 3-hidroxiciclopentilo (3 g, 16.65 mmol) y Cs₂CO₃ (7.49 g, 22.99 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D66** (1,3 g, 5.80 mmol, 50.5 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=1.39 min. (LCMS condición 2)

Descripción D67

5 (±)-3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (D67)

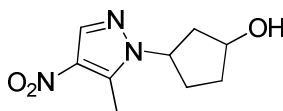


10 A una solución de (±)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D66)(3.5g, 17.75 mmol) en THF seco (100 mL) agitada bajo nitrógeno a -70°C se agregó una solución bis(trimetilsilil)amida de litio (19.78 mL, 19.78 mmol 1 M en THF) por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó una solución de percloroetano (3.12 g, 13.19 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D67** (1,1g, 4.23 mmol, 64.1 % de rendimiento) como un aceite.

15 LCMS: 232 [M+H]⁺. t_R=1.56 min. (LCMS condición 2)

Descripción D68

(±)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D68)



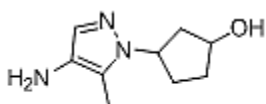
20 A una solución de ácido metilborónico (0.775 g, 12.95 mmol), (±)-3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (que se puede preparar según D67) (1 g, 4.32 mmol) y carbonato de sodio (1.373 g, 12.95 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4.00 mL) se agregó aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.353 g, 0.432 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Luego, se agregó agua (100 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D68** (500 mg, 2.367 mmol, 54.8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.12 min. (LCMS condición 2)

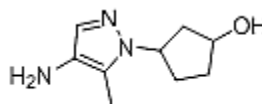
Descripción D69 y D70

(±)-trans-3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D69)

(±)-cis-3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (D70)



D69 isómero trans



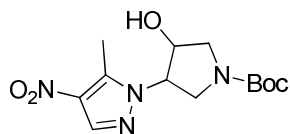
D70 isómero cis

30 Una solución de (±)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D68) (500 mg, 2.367 mmol) y Pd/C (650 mg, 6.11 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D69** (50 mg, 0.276 mmol, 11.65 % de rendimiento) y **D70** (270 mg, 1.490 mmol, 62.9 % de rendimiento) como sólidos blancos.

35

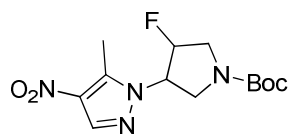
D69: LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=0.82 min. (LCMS condición 2)

D70: LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=1.03 min. (LCMS condición 2)

Descripción D71**3-hidroxi-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-catboxilato(de ±)-terc-butilo (D71)**

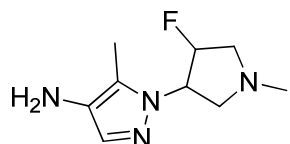
5 Una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (5.0g, 39.3 mmol), 6-oxa-3-azabicyclo- [3.1.0]hexano-3-catboxilato de *terc*-butilo (8.74 g, 47.2 mmol) (que se puede preparar según la publicación de la solicitud de patente estadounidense 20070037853), y Cs₂CO₃ (16.66 g, 51.1 mmol) en DMF (20 mL) se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla se agregó al agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=2:1) para proporcionar el compuesto del título (5,0g, 11.21 mmol, 28.5 % de rendimiento) como un aceite.

10 LCMS: 313 [M+H]⁺. t_R=1.543 min. (LCMS condición 2)

Descripción D72**3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-catboxilato de (±)-terc-butilo (D72)**

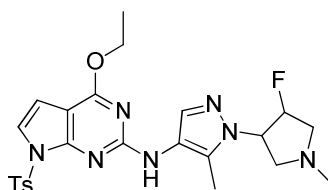
15 A una solución de DAST (7.61 mL, 57.6 mmol) en DCM (30 mL) se agregó una solución de 3-hidroxi-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-catboxilato de (±)-*terc*-butilo (que se puede preparar según D71) (6.0 g, 19.21 mmol) en DCM (200 mL) at 0°C. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10 %, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D72** (500mg, 1.432 mmol, 7.45 % de rendimiento) como un aceite.

20 LCMS: 315 [M+H]⁺. t_R=1.683 min. (LCMS condición 2)

Descripción D73**(±)-1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D73)**

25 Una solución de LiAlH₄ (72.5 mg, 1.909 mmol, 1 M en THF) y 3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (que se puede preparar según D72) (200 mg, 0.636 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante la noche a 60°C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D73** (100 mg, 0.444 mmol, 69.8 % de rendimiento).

LCMS: 199 [M+H]⁺. t_R=1.093 min. (LCMS condición 2)

Descripción D74**(±)-4-etoxi-N-(1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D74)**

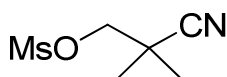
Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D2) (150 mg,

0.426mmol), (\pm)-1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D73) (90 mg, 0.454 mmol), carbonato de potasio (118 mg, 0.853 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (37.0 mg, 0.064 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:3) para proporcionar el compuesto del título **D74** (70 mg, 0.061 mmol, 14.39 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 514 [M+H]⁺. t_R=1.595 min. (LCMS condición 2)

Descripción D75

10 **metanosulfonato de 2-ciano-2-metilpropilo (D75)**

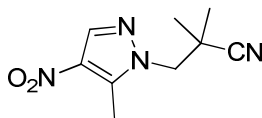


15 A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo (1.3 g, 13.11 mmol) y DIPEA (2.290 mL, 13.11 mmol) at 0°C en THF (50 mL) se agregó anhídrido metanosulfónico hipocloroso (2.358 mL, 13.11 mmol) y luego la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso (20 mL), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D75** (2.0 g, 10.16 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.13 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

Descripción D76

2,2-dimetil-3-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanonitrilo (D76)



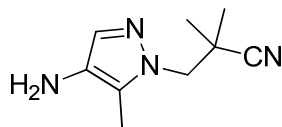
20 Una solución de 5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1.2 g, 9.44 mmol) y metanosulfonato de 2-ciano-2-metilpropilo (que se puede preparar según D75) (1.8 g, 10.16 mmol) y K₂CO₃ (3.91 g, 28.3 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **D76** (230mg, 1.005 mmol, 10.65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 LCMS: 209 [M+H]⁺. t_R=1.465 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.33 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

Descripción D77

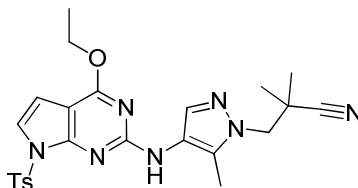
3-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (D77)



30 Una solución de 2,2-dimetil-3-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanonitrilo (que se puede preparar según D76) (150 mg, 0.720 mmol) y hierro (402 mg, 7.20 mmol) en etanol (4 mL) y agua (4.00 mL) se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D77** (100 mg, 0.561 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 179 [M+H]⁺. t_R=0.934 min. (LCMS condición 2)

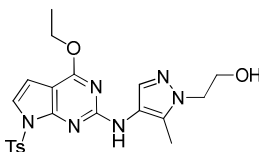
35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 6H).

Descripción D78**3-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (D78)**

5 A una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (150 mg, 0.426 mmol), 3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (que se puede preparar según D77) (100mg, 0.561 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (37.0 mg, 0.064 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agregó carbonato de potasio (118 mg, 0.853 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en
10 bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D78** (80 mg, 0.128 mmol, 30.0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

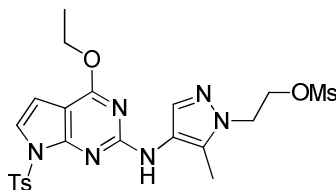
LCMS: 494 [M+H]⁺. t_R = 1.613 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.73 (s, 1H), 7.78 - 7.95 (m, 2H), 7.22 - 7.37 (m, 4H), 6.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 2H), 3.98 - 4.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

15 Descripción D79**2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-etanol (D79)**

20 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar según D2) (600 mg, 1.705 mmol), 2-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanol (289 mg, 2.047 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT, WO2012062783), carbonato de potasio (707mg, 5.12 mmol), X-Phos (122 mg, 0.256 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (139 mg, 0.171 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y agua (4 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA) para proporcionar el compuesto del título **D79** (500 mg, 0.931 mmol, 54.6 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

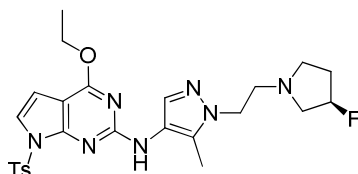
25 LCMS: 457 [M+H]⁺. t_R = 1.464 min. (LCMS condición 2)

Descripción D80**metanosulfonato de 2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-etilo (D80)**

30 Una solución de 2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-etanol (que se puede preparar según D79) (500 mg, 1.095 mmol) y DIPEA (212 mg, 1.643 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (125 mg, 1.095 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se agregó EtOAc (50 mL) a la mezcla y se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D80** (550 mg, 1.029 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

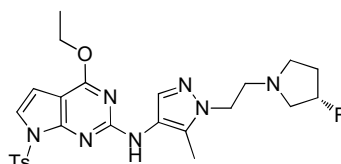
LCMS: 534 [M+H]⁺. t_R = 1.531 min. (LCMS condición 2)

35

Descripción D81**(R)-4-etoxi-N-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D81)**

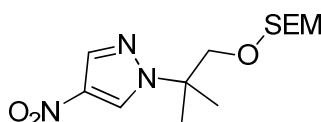
5 Una solución de metanosulfonato de (*R*)-3-fluoropirrolidina (23.66 mg, 0.266 mmol), 2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-etilo (que se puede preparar según D80) (95 mg, 0.177 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc para proporcionar el compuesto del título **D81** (50 mg, 0.087 mmol, 49.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 528 [M+H]⁺. t_R = 1.578 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D82**(S)-4-etoxi-N-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D82)**

15 Una solución de metanosulfonato de (*S*)-3-fluoropirrolidina (37.5 mg, 0.421 mmol), 2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-etilo (que se puede preparar según D80) (150 mg, 0.281 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título **D82** (90 mg, 0.162 mmol, 57.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

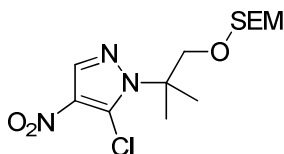
LCMS: 528 [M+H]⁺. t_R = 1.539 min. (LCMS condición 2)

Descripción D83**20 1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (D83)**

25 Una solución de 2-metil-2-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol (2 g, 10.80 mmol) (que se puede preparar según solicitud internacional PCT WO2012062783) e hidruro de sodio (0.864 g, 21.60 mmol) en DMF (30 mL) se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Se agregó SEMCl (2.299 mL, 12.96 mmol) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (50 mL x 3). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D83** (1,2 g, 3.61 mmol, 33.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 314 [M+H]⁺. t_R = 2.09 min. (LCMS condición 2)

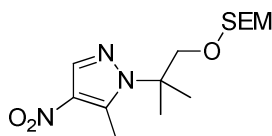
30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 2.55 (br. s., 1H), 1.60 (s, 6H), 0.79-0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Descripción D84**5-cloro-1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (D84)**

5 A una solución de 1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D83) (1.2 g, 3.80 mmol) en THF seco (30 mL) agitada bajo nitrógeno a -70°C se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (11.41 mL, 11.41 mmol, 1 M en THF) por goteo durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó una solución de percloroetano (1.351 g, 5.71 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=30:1) para proporcionar el compuesto del título **D84** (1,2 g, 3.43 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 322 [M+H]⁺. t_R = 2.17 min. (LCMS condición 2)

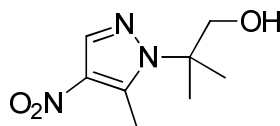
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.13 (s, 1H), 4.58-4.69 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.41-3.59 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 6H), 0.79-0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

15 Descripción D85**5-metil-1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (D85)**

20 Una solución de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.897 g, 7.15 mmol), 5-cloro-1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D84) (1.0 g, 2.86 mmol), carbonato de sodio (0.909 g, 8.57 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.467 g, 0.572 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.400 mL) se combinó en un tubo de vidrio de paredes gruesas y se agitó a 90°C durante 40 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=30:1) para proporcionar el compuesto del título **D85** (530 mg, 1.609 mmol, 56.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 330 [M+H]⁺. t_R = 2.14 min. (LCMS condición 2)

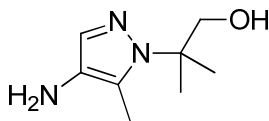
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.06 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.34-3.56 (m, 2H), 2.71-2.95 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 0.79-0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

30 Descripción D86**2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (D86)**

35 Una solución de 5-metil-1-(2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)propan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D85) (500 mg, 1.518 mmol) y cloruro de hidrógeno (15 mL, 60.0 mmol, 4 M en agua) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, la mezcla se trató con solución de NaHCO₃ saturado hasta que el pH = 8. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D86** (270 mg, 1.355 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS: 200 [M+H]⁺. t_R = 0.83 min. (LCMS condición 2)

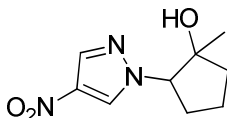
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.46-1.75 (m, 6H).

Descripción D87**2-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (D87)**

5 Una solución de 2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (que se puede preparar según D86) (260 mg, 1.305 mmol) y Pd/C (290 mg, 2.73 mmol) en metanol (30 mL) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, la mezcla se filtró y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título **D87** (200 mg, 1.064 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS: 170 [M+H]⁺. t_R=0.72 min. (LCMS condición 2)

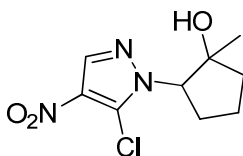
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.49 ppm (s, 6H).

10 Descripción D88**(±)-Trans-1-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (D88)**

15 Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (10 g, 88 mmol), 1-metil-6-oxabicyclo-[3.1.0]-hexano (13.02 g, 133 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2013055577) y K₂CO₃ (24.44 g, 177 mmol) en DMF (200 mL) se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla se agregó al agua con hielo y luego se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D88** (4,0g, 18.94 mmol, 21.41 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.196 min. (LCMS condición 2)

20 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.20-8.23 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.47 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.19-1.25 (m, 2H).

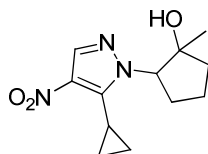
Descripción D89**(±)-Trans-2-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D89)**

25 A una solución de (±)-Trans-1-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (que se puede preparar según D88) (6.5g, 30.8 mmol) en THF seco (100 mL) bajo nitrógeno a -78°C se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (92 mL, 92 mmol, 1 M en THF) por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Luego, se agregó una solución de percloroetano (18.21 g, 77 mmol) en THF seco (100 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D89** (5,0g, 19.13 mmol, 62.2 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

30

LCMS: 246 [M+H]⁺. t_R=1.513 min. (LCMS condición 2)

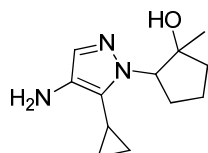
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.19 (s, 1H), 4.77 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 3H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.02 (s, 3H).

Descripción D90**(±)-*Trans*-2-(5-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D90)**

- 5 Una solución de (±)-*trans*-2-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D89) (1.5g, 6.11 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.524 g, 6.11 mmol), PdCl₂(dppf) (4.47 g, 6.11 mmol) y Na₂CO₃ (0.647 g, 6.11 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2.000 mL) se agitó a 75°C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=6:1) para proporcionar el compuesto del título **D90** (600 mg, 2.388 mmol, 39.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

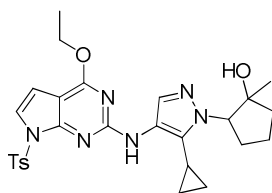
LCMS: 252 [M+H]⁺. t_R=1.540 min. (LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.07 (s, 1H), 4.88-5.03 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 3H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.63-0.69 (m, 2H), 0.56 (qd, *J*=2.8, 5.6 Hz, 2H).

Descripción D91**(±)-*Trans*-2-(4-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D91)**

- 15 Una solución de (±)-*trans*-2-(5-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D90) (550mg, 2.189 mmol) y Pd/C (116 mg, 0.109 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título **D91** (400 mg, 1.808 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 222 [M+H]⁺. t_R=1.184 min. (LCMS condición 2)

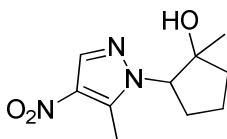
20 Descripción D92**(±)-*Trans*-2-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D92)**

- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (700 mg, 1.990 mmol), (±)-*trans*-2-(4-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D91) (440 mg, 1.990 mmol), carbonato de potasio (550 mg, 3.98 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (173 mg, 0.298 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (162 mg, 0.199 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=6:1) para proporcionar el compuesto del título **D92** (300 mg, 0.498 mmol, 25.01 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30 LCMS: 537 [M+H]⁺. t_R=1.822 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 6.45 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 4.88 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.45 (q, *J*=7.11 Hz, 2H), 2.34-2.53 (m, 5H), 1.88-2.13 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 5H), 0.83-0.91 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H).

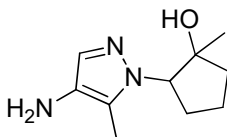
35

Descripción D93**(±)-*Trans*-1-metil-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D93)**

- 5 Una solución de (±)-*trans*-2-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D89) (1.5g, 6.11 mmol), ácido metilborónico (0.366 g, 6.11 mmol), PdCl₂(dppf) (0.48 g, 0.611 mmol) y Na₂CO₃ (0.647 g, 6.11 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2.000 mL) se agitó a 75°C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=6:1) para proporcionar el compuesto del título **D93** (500mg, 2.064 mmol, 33.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

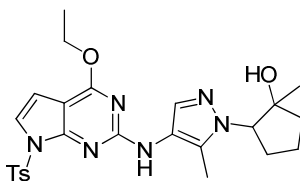
LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.121 min. (LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.10 (s, 1H), 4.52 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 1H), 1.75-2.05 (m, 4H), 0.98 (s, 3H).

Descripción D94**(±)-*Trans*-2-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D94)**

- 15 Una mezcla de (±)-*trans*-1-metil-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D93) (500 mg, 2.220 mmol) y Pd/C (118 mg, 0.111 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche a 20°C bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título **D94** (350 mg, 1.792 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

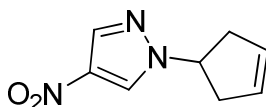
LCMS: 196 [M+H]⁺. t_R=1.056 min. (LCMS condición 2)

20 Descripción D95**(±)-*Trans*-2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (D95)**

- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (650 mg, 1.848 mmol), (±)-*trans*-2-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D94) (350 mg, 1.792 mmol), carbonato de potasio (511 mg, 3.70 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (160 mg, 0.277 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0.185 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y agua (0.2 mL) se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=6:1) para proporcionar el compuesto del título **D95** (300 mg, 0.505 mmol, 27.3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

- 30

LCMS: 511 [M+H]⁺. t_R=1.767 min. (LCMS condición 2)

Descripción D96**1-(ciclopent-3-en-1-il)-4-nitro-1*H*-pirazol (D96)**

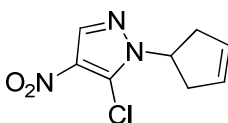
Una solución de metanosulfonato de 4-nitro-1H-pirazol (750 mg, 6.63 mmol), ciclopent-3-en-1-il (1614 mg, 9.95 mmol) y K_2CO_3 (1375 mg, 9.95 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA dos veces. Luego, la capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) para proporcionar el compuesto del título **D96** (1,20 g, 6.54 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 180 $[M+H]^+$. t_R = 2.750 min. (LCMS condición 2)

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.80 - 5.88 (m, 2H), 5.05 (tt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.93 - 3.10 (m, 2H), 2.62 - 2.84 (m, 2H).

Descripción D97

10 5-cloro-1-(ciclopent-3-en-1-il)-4-nitro-1H-pirazol (D97)



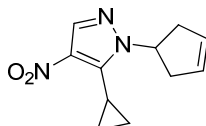
A una solución de 1-(ciclopent-3-en-1-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D96) (750 mg, 4.19 mmol) en THF (20 mL) se agregó LHMDS (1 M en THF) (9 mL, 9.00 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30 min, se agregó una solución de percloroetano (1486 mg, 6.28 mmol) en THF (20 mL) por goteo y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EA dos veces. Luego, la capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D97** (704 mg, 3.06 mmol, 73.2 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 214 $[M+H]^+$. t_R = 3.226 min. (LCMS condición 2)

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (s, 1H), 5.65 - 5.78 (m, 2H), 5.10 - 5.24 (m, 1H), 2.71 - 2.94 (m, 4H).

Descripción D98

1-(ciclopent-3-en-1-il)-5-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol (D98)



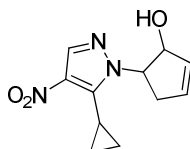
Una solución de 5-cloro-1-(ciclopent-3-en-1-il)-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D97) (500 mg, 2.341 mmol), ácido ciclopropilborónico (503 mg, 5.85 mmol), carbonato de sodio (744 mg, 7.02 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (96 mg, 0.117 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1.00 mL) se agitó bajo nitrógeno a 90°C durante la noche. La mezcla se diluyó con DECM, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D98** (386 mg, 1.673 mmol, 71.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 220 $[M+H]^+$. t_R = 3.313 min. (LCMS condición 2)

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H), 5.77 - 5.88 (m, 2H), 5.39 - 5.53 (m, 1H), 2.74 - 3.02 (m, 4H), 1.88 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 2H), 0.77 - 0.92 (m, 2H).

Descripción D99

(±)-Trans-5-(5-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclopent-2-enol (D99)



Una solución de 1-(ciclopent-3-en-1-il)-5-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol (que se puede preparar según D98) (385 mg, 1.756 mmol) y dióxido de selenio (585 mg, 5.27 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL), agua (0.2 mL) y piridina (0.02 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D99** (91 mg, 0.371

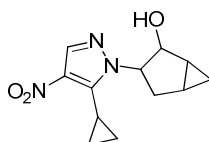
mmol, 21.15 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 236 [M+H]⁺. t_R=2.418 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 (s, 1H), 5.73 - 5.98 (m, 2H), 5.19 (br. s., 1H), 5.10 (dt, *J* = 5.59, 8.38 Hz, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.85 (tt, *J* = 5.53, 8.53 Hz, 1H), 1.16 - 1.27 (m, 4H).

5 Descripción D100

(±)-*Trans*-3-(5-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (D100)



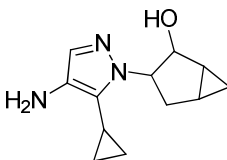
10 A una solución de (±)-*Trans*-5-(5-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopent-2-enol (que se puede preparar según D99) (85 mg, 0.361 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó dietilzinc (1 M en heptano) (1.807 mL, 1.807 mmol) por goteo. Después de 15 min, la mezcla se trató con diyodometano (0.292 mL, 3.61 mmol) por goteo a 0°C. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (10 mL) y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D100** (45 mg, 0.181 mmol, 50.0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

15 LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=2.559 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02 (s, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.44 (dt, *J* = 7.64, 10.15 Hz, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 7.70, 12.59 Hz, 1H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.60 (td, *J* = 4.03, 7.27 Hz, 1H), 1.43 - 1.50 (m, 1H), 1.18 (d, 2H), 0.85 - 0.95 (m, 1H), 0.62 - 0.70 (m, 2H), 0.52 - 0.61 (m, 1H).

Descripción D101

20 (±)-*Trans*-3-(4-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (D101)

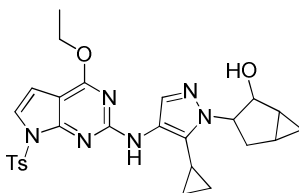


25 Una solución de (±)-*Trans*-3-(5-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (que se puede preparar según D100) (45 mg, 0.181 mmol) y Pd/C (19.21 mg, 0.018 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D101** (37,3 mg, 0.170 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: 220 [M+H]⁺. t_R=1.359 min. (LCMS condición 2)

Descripción D102

30 (±)-*Trans*-3-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (D102)



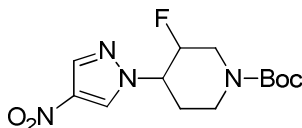
35 Una solución de (±)-*trans*-3-(4-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (que se puede preparar según D101) (34 mg, 0.155 mmol), 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D2) (65.5 mg, 0.186 mmol), diciclohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (3.70 mg, 7.75 μmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6.33 mg, 7.75 μmol) y carbonato de potasio (64.3 mg, 0.465 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100°C por microondas durante 2 horas. La mezcla se concentró directamente a sequedad y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 3) para proporcionar el

compuesto del título **D102** (40 mg, 0.071 mmol, 45.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 535 [M+H]⁺. t_R = 3.075 min. (LCMS condición 2)

Descripción D103

3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (D103)



5

A una solución de 3-fluoro-4-((metilsulfonyl)oxi)piperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (14.93 g,

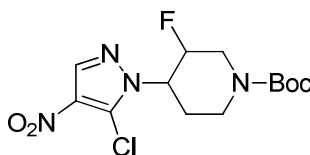
50.2 mmol) (que se puede preparar según solicitud internacional PCT, 2012062783) en DMF (25.0 mL) se agregó K₂CO₃ (13.88 g, 100mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (5.68 g, 50.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4: 1) para proporcionar el compuesto del título **D103** (10,0 g, 31.2 mmol, 62.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

10

LCMS: 259.1 [M-56+H]⁺. t_R = 1.45 min. (LCMS condición 2)

Descripción D104

4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (D104)



20

A una solución de *terc*-butil-3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-catboxilato (que se puede preparar según D103) (10.0 g, 31.8 mmol) en THF seco (50.0 mL) bajo nitrógeno a -70°C se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (127 mL, 127 mmol, 1 M en THF) por goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó una solución de percloroetano (22.60 g, 95 mmol) en THF seco (50,0 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=4: 1) para proporcionar el compuesto del título **D104** (6,0 g, 15.31 mmol, 48.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

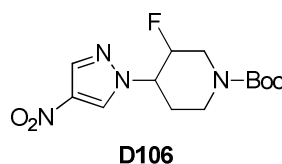
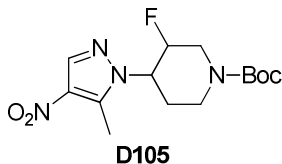
25

LCMS: 293 [M-56+H]⁺. t_R = 1.55 min. (LCMS condición 2)

Descripción D105 y 106

3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (D105)

3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (D106)

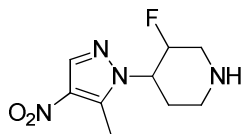
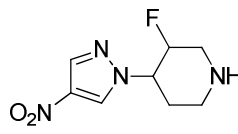


30

Una solución de ácido metilborónico (3.09 g, 51.6 mmol), 4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-catboxilato de *terc*-butilo (que se puede preparar según D104) (D105 y D106 juntos, 6.0 g, 17.20 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.405 g, 1.720 mmol) y carbonato de sodio (5.47 g, 51.6 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3.0 mL) se combinó en un tubo de vidrio de paredes gruesas y se agitó durante la noche a 75°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice (PE: EA=4: 1) para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D105** y **D106** (2,0 g, 6.09 mmol, 35.4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

35

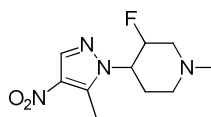
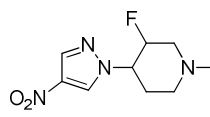
D105: LCMS: 273.1 [M-56+H]⁺. t_R = 1.53 min. (LCMS condición 2)

Descripción D107 y D108**3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D107)****3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D108)****D107****D108**

- 5 Una solución de 3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (que se puede preparar según D105) y 3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (que se puede preparar según D106) (D105 y D106 juntos, 6.0 g, 18.27 mmol) en DCM (50 mL) se agregó a TFA (14.08 mL, 183 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH =20:1) para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D107** y **D108** (4.0 g, 17.53mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

D107: LCMS: 229.1 [M+H]⁺. t_R =1.11 min. (LCMS condición 2)

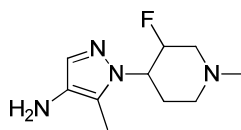
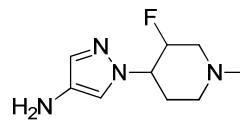
D108: LCMS: 215. [M+H]⁺. t_R =1.04 min. (LCMS condición 2)

Descripción D109 y D110**15 3-fluoro-1-metil-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D109)****3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D110)****D109****D110**

- 20 A una solución de 3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (que se puede preparar según D107) y 3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (que se puede preparar según D108) (D107 y D108 juntos, 4.0 g, 17.53 mmol) y formaldehído (1.579 g, 52.6 mmol) en metanol (5.0 mL) se agregó AcOH (0.100 mL, 1.753 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3,71 g, 17,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con un solvente mixto de DCM y MeOH (10:1, 20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) para proporcionar el compuesto del título **D109** y **D110** (3.0 g, 12.38 mmol, 70.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

D109: LCMS: 243.1 [M+H]⁺. t_R =1.47 min. (LCMS condición 2)

D110: LCMS: 229 [M+H]⁺. t_R =1.41 min. (LCMS condición 2)

Descripción D111 y D112**30 1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D111)****1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)- 1H-pirazol-4-amina (D112)****D111****D112**

- 35 A una solución de 3-fluoro-1-metil-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (que se puede preparar según D109) y 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (que se puede preparar según D110) (D109 y D110 juntos, 3.0 g, 12.38 mmol) en etanol (10.0 mL) y agua (10.0 mL) se agregó hierro (1.383 g, 24.77 mmol) y cloruro de amonio (0.331 g, 6.19 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una

almohadilla de Celite y se lavó con EtOH (10 mL x3). El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D111** y **D112** (1.5 g, 7.07 mmol, 57.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

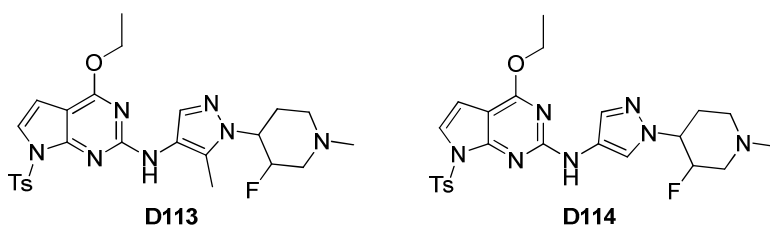
D111: LCMS: 213.1 [M+H]⁺. t_R=0.94 min. (LCMS condición 2)

5 **D112**: LCMS: 199.2 [M+H]⁺. t_R=0.67 min. (LCMS condición 2)

Descripción D113 y D114

4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-amina (D113)

4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-amina (D114)



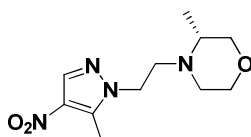
10 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D2) (180 mg, 0.512 mmol), 1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D111) y 1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D112) (D111 y D112 juntos, 108 mg, 0.512 mmol), K₂CO₃ (212 mg, 1.535 mmol), X-Phos (73.2 mg, 0.153 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (84 mg, 0.102 mmol) en 1,4-dioxano (1.50 mL) y agua (0.20 mL) bajo nitrógeno se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de
15 reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) para proporcionar la mezcla de los compuestos del título **D113 y D114** (250 mg, 0.256 mmol, 50.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

D113: LCMS: 528.3 [M+H]⁺. t_R=1.57 min. (LCMS condición 2)

20 **D114**: LCMS: 514 [M+H]⁺. t_R=1.57 min. (LCMS condición 2)

Descripción D115

(R)-3-metil-4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)morfolino (D115)

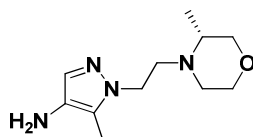


25 A una solución de **D15** (125 mg, 0.502 mmol) en DMF (10 mL) se agregó (*R*)-3-metilmorfolino (50.7 mg, 0.502 mmol) y K₂CO₃ (208 mg, 1.505 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D115** (80.0 mg, 0.315 mmol, 62.7 % de rendimiento).

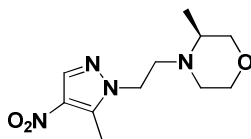
LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.13 min. (LCMS condición 2)

30 Descripción D116

(R)-5-metil-1-(2-(3-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-amina (D116)

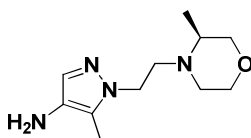


35 Una solución de **D115** (80.0 mg, 0.315 mmol) y Pd/C (84 mg, 0.079 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOH (10 mL x 3). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D116** (60 mg, 0.267 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

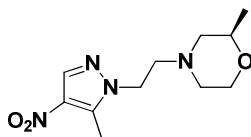
Descripción D117**(S)-3-metil-4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)morfolino (D117)**

- 5 A una solución de **D15** (120 mg, 0.481 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó (*S*)-3-metilmorfolino (80 mg, 0.791 mmol) y K_2CO_3 (328 mg, 2.373 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D117** (90 mg, 0.354 mmol, 44.7 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R = 1.21 min. (LCMS condición 2)

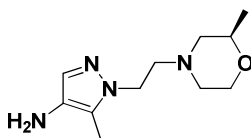
Descripción D11810 **(S)-5-metil-1-(2-(3-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-amina (D118)**

Una solución de **D117** (90 mg, 0.354 mmol) y Pd/C (50 mg, 0.047 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró con diatomita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D118** (60 mg, 0.118 mmol, 33.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

15 **Descripción D119****(R)-2-metil-4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)morfolino (D119)**

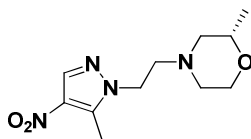
- 20 A una solución de **D15** (200 mg, 0.80 mmol) en DMF (10 mL) se agregó (*R*)-2-metilmorfolino (97 mg, 0.963 mmol) y K_2CO_3 (333 mg, 2.407 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D119** (180 mg, 0.708 mmol, 88 % de rendimiento).

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R = 1.19 min. (LCMS condición 2)

Descripción D12025 **(R)-5-metil-1-(2-(2-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-amina (D120)**

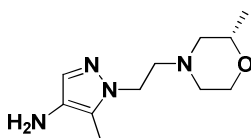
- 30 Una solución de **D119** (180 mg, 0.708 mmol) y Pd/C (18.83 mg, 0.018 mmol) en metanol (10 mL) se agitó bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOH (10 mL x 3). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D120** (120 mg, 0.535 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R = 0.89 min. (LCMS condición 2)

Descripción D121**(S)-2-metil-4-(2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)morfolino (D121)**

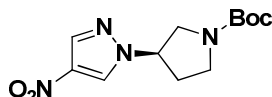
- 5 A una solución de **D15** (240 mg, 0.963 mmol) en DMF (5 mL) se agregó (S)-2-metilmorfolino (146 mg, 1.444 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1.444 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D121** (140 mg, 0.551 mmol, 57.2 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R = 1.20 min. (LCMS condición 2)

Descripción D122**10 (S)-5-metil-1-(2-(2-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-amina (D122)**

Una solución de **D121** (200 mg, 0.787 mmol) y Pd/C (50 mg, 0.047 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró con diatomita y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D122** (120 mg, 0.118 mmol, 14.96 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

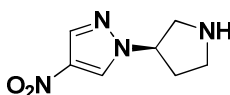
- 15 LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R = 0.93 min. (LCMS condición 2)

Descripción D123**3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D123)**

- 20 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1 g, 8.84 mmol), trifenilfosfina (2.78 g, 10.61 mmol) y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1.656 g, 8.84 mmol) en THF (60 mL) se agregó por goteo DIAD (2.264 mL, 11.50 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D123** (2.31 g, 8.18 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

- 25 LCMS: 227 [M-t-Bu+H]⁺. t_R = 3.136 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.46-3.98 (m, 5H), 2.34- 2.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Descripción D124**(R)-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol (D124)**

- 30 Una solución de **D123** (2.31 g, 8.18 mmol) y TFA (12.61 mL, 164 mmol) en DCM (50 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaOH 2N. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D124** (1.39 g, 7.63 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

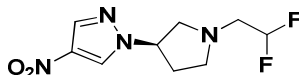
LCMS: 183 [M+H]⁺. t_R = 0.58 min. (LCMS condición 1)

- 35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.84 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 3.16 - 3.39 (m, 3H), 2.92

- 3.09 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H).

Descripción D125

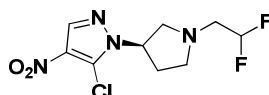
(*R*)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-4-nitro-1*H*-pirazol (D125)



- 5 Una solución de **D124** (1.39 g, 7.63 mmol), 2,2-difluoroetil 4-metilbencenosulfonato (2.343 g, 9.92 mmol) y K₂CO₃ (3.16 g, 22.89 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D125** (1.508 g, 4.53 mmol, 59.4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
- 10 LCMS: 247 [M+H]⁺. t_R=1.14 min. (LCMS condición 1)

Descripción D126

(*R*)-5-cloro-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-4-nitro-1*H*-pirazol (D126)

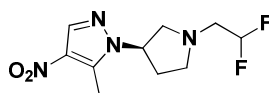


- 15 A una solución de **D121** (1.500 g, 4.51 mmol) en THF (25 mL) se agregó LHMDS (1 M en THF, 9.02 mL, 9.02 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30 min, se agregó una solución de percloroetano (1,601 g, 6.76 mmol) en THF (25 mL) por goteo y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EA dos veces. Luego, las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D126** (1.508 g, 4.53 mmol, 59.4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
- 20 LCMS: 281 [M+H]⁺. t_R=1.526 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 5.68-6.16 (m, 1H), 5.04-5.22 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.85-3.10 (m, 5H), 2.19-2.56 (m, 2H).

Descripción D127

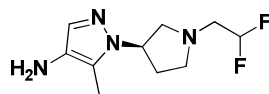
(*R*)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (D127)



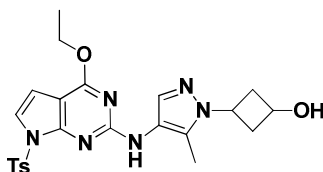
- 25 Una solución de **D126** (265 mg, 0.944 mmol), ácido metilborónico (0.329 mL, 4.72 mmol), Na₂CO₃ (300 mg, 2.83 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (77 mg, 0.094 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó bajo nitrógeno a 120°C durante 24 horas. La solución se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D127** (223 mg, 0.591 mmol, 62.6 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
- 30 LCMS: 261 [M+H]⁺. t_R=1.500 min. (LCMS condición 1)

Descripción D128

(*R*)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (D128)

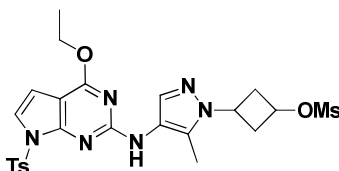


- 35 Una solución de **D127** (223 mg, 0.591 mmol) y Pd/C (6.29 mg, 0.059 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la solución se evaporó para proporcionar el producto en bruto **D128** (186,2 mg, 0.518 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
- LCMS: 231 [M+H]⁺. t_R=2.390 min. (LCMS condición 1)

Descripción D129**3-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (D129)**

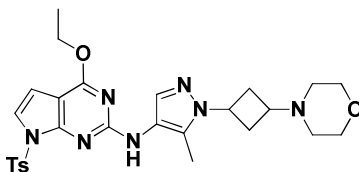
5 Una solución de **D2** (315 mg, 0.895 mmol), **D62** (180 mg, 1.074 mmol), K_2CO_3 (371 mg, 2.69 mmol), X-phos (64.0 mg, 0.134 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (73.1 mg, 0.090 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 mL) y agua (0.2 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D129** (311 mg, 0.580 mmol, 64.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 483 $[M+H]^+$. $t_R=1.48$ min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D130**metanosulfonato de 3-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutilo (D130)**

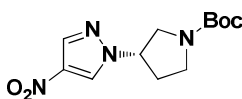
15 A una solución de **D129** (311 mg, 0.644 mmol) en metanol (20 mL) se agregó DIPEA (0.113 mL, 0.644 mmol) y MsCl (0.050 mL, 0.644 mmol). La mezcla se filtró con diatomita y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D130** (360 mg, 0.424 mmol, 65.8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 561 $[M+H]^+$. $t_R=1.568$ min. (LCMS condición 2)

Descripción D131**4-etoxi-N-(5-metil-1-(3-morfolinociclobutil)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D131)**

20 A una solución de **D130** (360 mg, 0.642 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se agregó morfolino (0.839 mL, 9.63 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas por microondas y luego se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando EA para proporcionar el compuesto del título **D131** (200 mg, 0.337 mmol, 52.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

25 LCMS: 552 $[M+H]^+$. $t_R=1.549$ min. (LCMS condición 2)

Descripción D132**(S)-terc-butil 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (D132)**

30 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1 g, 8.84 mmol), trifenilfosfina (2.78 g, 10.61 mmol) y 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato (*R*)-terc-butilo (1.656 g, 8.84 mmol) en THF (50 mL) se agregó DIAD (2.264 mL, 11.50 mmol) por goteo a 0°C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) para proporcionar el compuesto del título **D132** (2,23 g, 7.90 mmol, 89 % de rendimiento) como

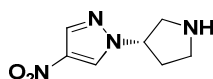
un aceite amarillo.

LCMS: 227 [M+Bu+H]⁺. t_R=2.295 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.50-3.94 (m, 5H), 2.43 (d, J=6.36 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

5 Descripción D133

(S)-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol (D133)



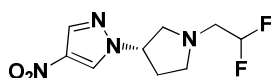
Una solución de **D132** (2.23 g, 7.90 mmol) y TFA (12.17 mL, 158 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, a la capa acuosa se agregó una solución de NaOH 2N y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D133** (1.39 g, 7.63 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 183 [M+H]⁺. t_R=0.60 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.99 (dt, J = 6.14, 12.41 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 3.19 - 3.45 (m, 3H), 2.89 - 3.13 (m, 1H), 2.31 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 2.27 (m, 1H).

15 Descripción D134

(S)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-4-nitro-1H-pirazol (D134)

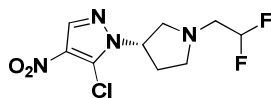


Una solución de **D133** (1.39 g, 7.63 mmol), 2,2-difluoroetil-4-metilbencenosulfonato (2.343 g, 9.92 mmol) y K₂CO₃ (3.16 g, 22.89 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D134** (1.54 g, 5.07 mmol, 66.4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 247 [M+H]⁺. t_R=0.954 min. (LCMS condición 1)

25 Descripción D135

(S)-5-cloro-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-4-nitro-1H-pirazol (D135)



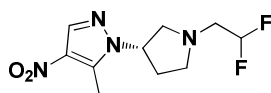
A una solución de **D134** (1.64 g, 6.66 mmol) en THF (25 mL) se agregó LHMDS (1 M en THF, 13.32 mL, 13.32 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30 min, se agregó una solución de percloroetano (1.892 g, 7.99 mmol) en THF (25 mL) por goteo y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D135** (552 mg, 1.790 mmol, 26.9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 281 [M+H]⁺. t_R=1.526 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 5.73-6.10 (m, 1H), 5.05-5.17 (m, 1H), 3.28 (t, J=8.80 Hz, 1H), 2.91-3.07 (m, 5H), 2.29-2.49 (m, 2H).

35 Descripción D136

(S)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D136)



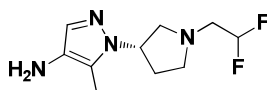
Una solución de **D130** (552 mg, 1.967 mmol), ácido metilborónico (0.821 mL, 11.80 mmol), K₂CO₃ (1087 mg, 7.87 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (161 mg, 0.197 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó por microondas a 120°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D136** (287 mg, 1.079 mmol, 54.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 261 [M+H]⁺. t_R=1.436 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.12 (s, 1H), 5.67-6.15 (m, 1H), 4.82-4.98 (m, 1H), 3.26 (t, *J*=8.68 Hz, 1H), 2.86-3.08 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.19-2.49 (m, 2H).

Descripción D137

10 (S)-1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D137)



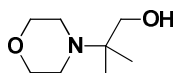
Una solución de **D136** (287 mg, 1.103 mmol) y Pd/C (117 mg, 0.110 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y la solución se evaporó para proporcionar el compuesto del título **D137** (176 mg, 0.746 mmol, 67.6 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

15 LCMS: 231 [M +H]⁺. t_R=2.384 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.20 (s, 1H), 5.66-6.12 (m, 1H), 4.75 (td, *J*=7.2, 14.61 Hz, 1H), 3.21 (t, *J*=8.44 Hz, 1H), 2.83-3.06 (m, 5H), 2.67 (br. s., 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

Descripción D138

20 2-metil-2-morfolinopropan-1-ol (D138)



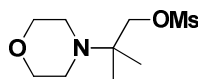
A una solución de 2-metil-2-morfolinopropanoato de etilo (3,8 g, 18.88 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiAlH₄ (2,87 g, 76 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25°C. La reacción se inactivó con agua y solución de NaOH al 10 %. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con THF (10 mL). Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:2) para proporcionar el compuesto del título **D138** (2.5 g, 15.70 mmol, 83 % de rendimiento).

LCMS: 160 [M+H]⁺. t_R=0.70 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3.72 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.03 (s, 6H).

Descripción D139

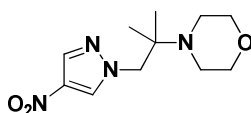
30 metanosulfonato de 2-metil-2-morfolinopropilo (D139)



A una solución de **D138** (2.2 g, 13.82 mmol) y DIPEA (4.83 mL, 27.6 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.283 mL, 16.58 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D139** (3,28 g, 13.82 mmol, 100 % de rendimiento).

35 Descripción D140

4-(2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D140)



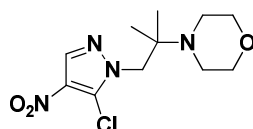
A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.560 g, 13.80 mmol) y **D139** (3.27 g, 13.80 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K₂CO₃ (5.72 g, 41.4 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo

con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D140** (1.50 g, 5.90 mmol, 42.7 % de rendimiento).

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.19 min. (LCMS condición 2)

5 Descripción D141

4-(1-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-il)morfolino (D141)



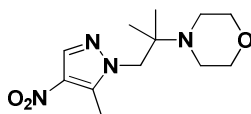
10 A una solución de **D140** (1.50 g, 5.90 mmol) en THF (100 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 23.60 mL, 23.60 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30 min, se agregó percloroetano (4.19 g, 17.70 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. La mezcla se extrajo con EA (100 x2 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D141** (1,1 g, 3.15 mmol, 53.4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 289 [M+H]⁺. t_R=1.34 min. (LCMS condición 2)

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 1.11 (s, 6H).

Descripción D142

4-(2-metil-1-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D142)



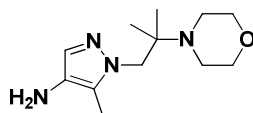
20 Una solución de **D141** (1,1 g, 3.81 mmol), ácido metilborónico (0.684 g, 11.43 mmol), Na₂CO₃ (1,211 g, 11.43 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,311 g, 0.381 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4: 1) para proporcionar el compuesto del título **D142** (800 mg, 2.83 mmol, 74.3 % de rendimiento).

LCMS: 269 [M+H]⁺. t_R=1.10 min. (LCMS condición 2)

25 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.07 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.06 (s, 6H).

Descripción D143

4-(2-metil-1-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D143)

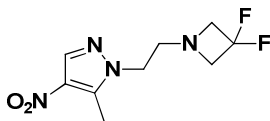


30 Una solución de **D142** (800 mg, 2.98 mmol) y Pd/C (79 mg, 0.075 mmol) en metanol (10 mL) se agitó durante la noche bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y la solución se evaporó para proporcionar el compuesto del título **D143** (600 mg, 2.439 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

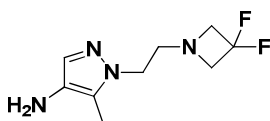
LCMS: 239 [M+H]⁺. t_R=0,75 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.15 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.63 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).

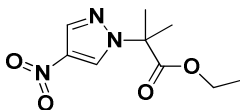
35

Descripción D144**1-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D144)**

5 A una solución de **D15** (40,2 mg, 0.161 mmol) en DMF (8 mL) se agregó 3,3-difluoroazetidina (10 mg, 0.107 mmol) y K_2CO_3 (44,5 mg, 0.322 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título **D144**.

Descripción D145**1-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D145)**

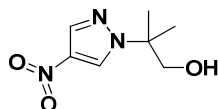
10 Una solución de **D144** (20 mg, 0.081 mmol) y Pd/C (10 mg, 9.40 μ mol) en metanol (20 mL) se agitó durante la noche bajo H_2 (excedente). La mezcla se filtró con diatomita y la solución se evaporó para obtener el compuesto del título **D145**.

Descripción D146**2-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo (D146)**

15 A una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (10.0 g, 8.85 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (20.7 g, 10.6 mmol) y K_2CO_3 (24.4 g, 177 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (300 mL), luego se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó en Na_2SO_4 se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=15:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título **D146** (16,7 g, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

20

1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

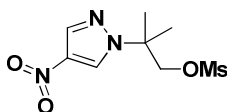
Descripción D147**2-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (D147)**

25 A una solución de **D146** (17.0 g, 74.8 mmol) en THF (50 mL) y agua (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (5.66 g, 150 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: $CH_3OH=20:1$) para proporcionar el compuesto del título **D147** (10,0 g, 54.0 mmol, 72.2 % de rendimiento).

30

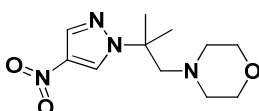
LCMS: 186 $[M+H]^+$. $t_R = 1.12$ min. (LCMS condición 2)

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.09 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 6H).

Descripción D148**metanosulfonato de 2-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propilo (D148)**

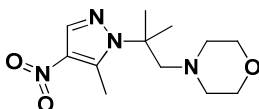
- 5 A una solución de **D147** (5 g, 27.0 mmol) y DIPEA (9.43 mL, 54.0 mmol) en DCM (100 mL) at 0°C se agregó una solución de MsCl (2.95 mL, 37.8 mmol) en DCM (10 mL) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (100 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D148** (6,2 g, 21.90 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 264 [M+H]⁺. t_R = 1.52 min. (LCMS condición 2)

10 **Descripción D149****4-(2-metil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)morfolino (D149)**

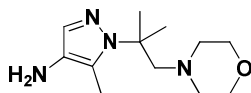
- 15 A una mezcla de **D148** (6.2 g, 23.55 mmol) y morfolino (30 mL, 23.55 mmol) se agitó a 135°C durante 7 días. Luego, se agregó agua (150 mL) y la fase acuosa se extrajo con EA (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D149** (3,7 g, 14.55 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R = 1.35 min. (LCMS condición 2)

Descripción D15020 **4-(2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)morfolino (D150)**

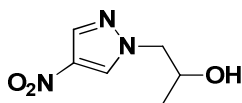
- 25 A una solución de **D149** (1g, 3.93 mmol) en THF (100 mL) se agregó LiHMDS (1M en THF) (1.974 g, 11.80 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -70°C durante 30 min, se agregó yodometano (1.675 g, 11.80 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. Luego, la mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **D150** (100 mg, 0.373 mmol, 9.48 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 269 [M+H]⁺. t_R = 1.38 min. (LCMS condición 2)

Descripción D15130 **5-metil-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1H-pirazol-4-amina (D151)**

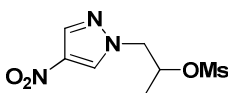
Una solución de **D150** (100 mg, 0.373 mmol) y Pd/C (70 mg, 0.658 mmol) en metanol (30 mL) se agitó durante la noche bajo hidrógeno. La mezcla se filtró con diatomita y la solución se evaporó para obtener el compuesto del título **D151** (70 mg, 0.294 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite.

- 35 LCMS: 239 [M+H]⁺. t_R = 1.43 min. (LCMS condición 2)

Descripción D152**(±)-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (D152)**

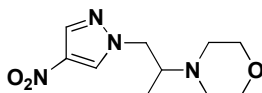
5 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5g, 44.2 mmol) y 2-metiloxirano (5.14 g, 88 mmol) en DMF (50 mL) se agregó Cs₂CO₃ (18.73 g, 57.5 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 15 horas. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1) para proporcionar el compuesto del título **D152** (6g, 23.14 mmol, 52,3 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 172 [M+H]⁺. t_R=0.846 min. (LCMS condición 2)

10 Descripción D153**metanosulfonato de (±)-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il (D153)**

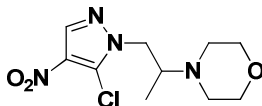
15 A una solución de **D152** (6 g, 35.1 mmol) y DIPEA (6.12 mL, 35.1 mmol) en THF (50 mL) se agregó anhídrido metanosulfónico hipocloroso (6.30 mL, 35.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. A la reacción se agregó NaHCO₃ ac. (20 mL), se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D153** (6g, 17.09 mmol, 48,8 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=1.396 min. (LCMS condición 2)

Descripción D154**(±)-4-(1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D154)**

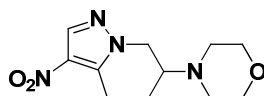
20 Una solución de **D153** (5.8g, 23.27 mmol), Cs₂CO₃ (15.16 g, 46.5 mmol) y morfolino (4.05 g, 46.5 mmol) en acetonitrilo (200 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D154** (5,0g, 16.65 mmol, 71.5 % de rendimiento) como un aceite.

25 LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=1.516 min. (LCMS condición 2)

Descripción D155**(±)-4-(1-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D155)**

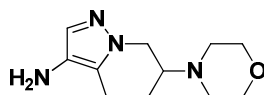
30 A una solución de **D154** (4 g, 16.65 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 49.9 mL, 49.9 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30min, se agregó percloroetano (9.85 g, 41.6 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. La mezcla se extrajo con EA (100 x2 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D155** (2,0 g, 5.68 mmol, 34.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

35 LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=1.615 min. (LCMS condición 2)

Descripción D156**(±)-4-(1-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)morfolino (D156)**

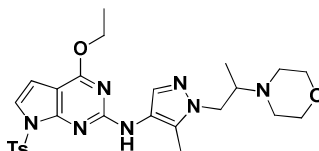
5 Una solución de **D155** (1,0g, 3.64 mmol), ácido metilborónico (0.218 g, 3.64 mmol), Na₂CO₃ (0,386 g, 3.64 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (266 mg, 0.364 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se agitó a 70°C durante 6 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1: 1) para proporcionar el compuesto del título **D156** (250 mg, 0.853 mmol, 23.44 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.198 min. (LCMS condición 2)

10 **Descripción D157****(±)-5-metil-1-(2-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-amina (D157)**

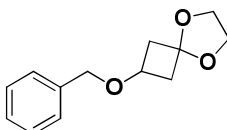
15 Una solución de **D156** (250 mg, 0.983 mmol) y Pd/C (52,3 mg, 0.049 mmol) en metanol (30 mL) se agitó durante la noche bajo H₂ (excedente). La mezcla se filtró con diatomita y la solución se evaporó para proporcionar el compuesto del título **D157** (200 mg, 0.731 mmol, 74.4 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R=0.86 min. (LCMS condición 2)

Descripción D158**(±)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(2-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (D158)**

20 Una solución de **D2** (300 mg, 0.853 mmol), **D157** (191 mg, 0.853 mmol), K₂CO₃ (236 mg, 1.705 mmol), X-phos (74.0 mg, 0.128 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69.6 mg, 0.085 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D158** (180 mg, 0.260 mmol, 30.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

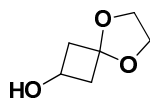
LCMS: 540 [M+H]⁺. t_R=1.92 min. (LCMS condición 1)

25 **Descripción D159****2-(benciloxi)-5,8-dioxaspiro[3.4]octano (D159)**

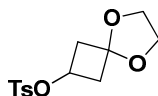
30 A una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (5000 g, 28.4 mmol) en tolueno (100.0 mL) se agregó etano-1,2-diol (3.17 mL, 56.7 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0.489 g, 2.84 mmol). La reacción se agitó a 110°C durante 2 horas utilizando el ensamblaje Dean-Stark. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con un solvente mixto de DCM y MeOH (10:1, 20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D159** (6.0 g, 27.2 mmol, 96 % de rendimiento).

LCMS: 221 [M+H]⁺. t_R=1.396 min. (LCMS condición 2)

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.33 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 2H).

Descripción D160**5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-ol (D160)**

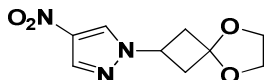
- 5 Una solución de **D159** (2,5 g, 11.35 mmol) y Pd/C (0,302 g, 0.284 mmol) en metanol (50 mL) se agitó durante la noche bajo H₂ (excedente). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título **D160** (1,25 g, 9.60 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Descripción D161**5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il 4-metilbencenosulfonato (D161)**

- 10 A una solución de **D160** (2.5 g, 19.21 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (10.07 mL, 57.6 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (4.39 g, 23.05 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D161** (5,46 g, 19.21 mmol, 100 % de rendimiento).

Descripción D162

- 15 **4-nitro-1-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1H-pirazol (D162)**



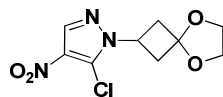
- 20 Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2.61 g, 23.05 mmol), K₂CO₃ (7.96 g, 57.6 mmol) y **D161** (5.46 g, 19.21 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D162** (2,2 g, 6.62 mmol, 34.4 % de rendimiento).

LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.03 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 2.95 (m, 4H).

Descripción D163

- 25 **5-cloro-4-nitro-1-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1H-pirazol (D163)**

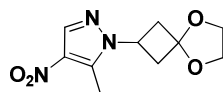


- 30 A una solución de **D162** (2,2 g, 9.77 mmol) en THF (100 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 39.1 mL, 39.1 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -70°C durante 30 min, se agregó percloroetano (6.94 g, 29.3 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. La mezcla se extrajo con EA (100 x2 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D163** (1,1 g, 4.09 mmol, 41.9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 260 [M+H]⁺. t_R=1.17 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (m, 2H).

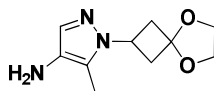
35

Descripción D164**5-metil-4-nitro-1-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1H-pirazol (D164)**

5 Una solución de **D163** (1,1 g, 4.24 mmol), ácido metilborónico (0.761 g, 12.71 mmol), Na₂CO₃ (1,347 g, 12.71 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,346 g, 0.424 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80°C durante 24 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4: 1) para proporcionar el compuesto del título **D164** (600 mg, 1.933 mmol, 45.6 % de rendimiento).

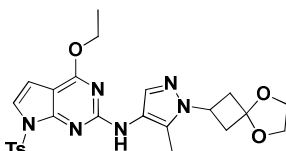
LCMS: 240 [M+H]⁺. t_R=1.09 min. (LCMS condición 2)

10 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.12 (s, 1H), 1.61 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

Descripción D165**5-metil-1-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1H-pirazol-4-amina (D165)**

15 Una solución de **D164** (600 mg, 2.508 mmol) y Pd/C (26,7 mg, 0.251 mmol) en metanol (10 mL) se agitó durante la noche bajo H₂ (excedente). La mezcla se filtró con diatomita y la solución se evaporó para obtener el compuesto del título **D165** (350 mg, 1.56 mmol, 62,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: 210 [M+H]⁺. t_R=0.91 min. (LCMS condición 2)

Descripción D166**4-etoxi-N-(5-metil-1-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D166)**

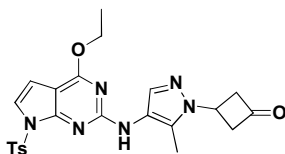
20 Una solución de **D2** (500 mg, 1.421 mmol), **D165** (357 mg, 1.705 mmol), K₂CO₃ (589 mg, 4.26 mmol) y Pd₂(dba)₃ (65.1 mg, 0.071 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de EA y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **D166** (570 mg, 1.039 mmol, 73.1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 LCMS: 525 [M+H]⁺. t_R=1.429 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (dd, J=9.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (t, J=9.0 Hz, 3H).

Descripción D167

30 **3-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanona (D167)**



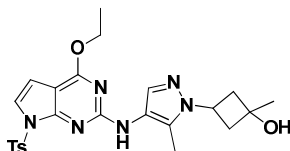
35 A una solución de **D166** (550 mg, 1.048 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1 mL) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (18.05 mg, 0.105 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 55°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D167** (350 mg, 0.553 mmol, 52,8 % de rendimiento).

LCMS: 481 [M+H]⁺. t_R=1.46 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.78 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.42 (dd, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.39 (t, *J*=9.0 Hz, 3H).

Descripción D168

5 3-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclobutanol (D168)

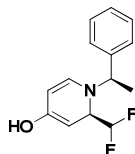


10 A una solución de **D167** (350 mg, 0.728 mmol) en THF (10 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (0.607 mL, 1.821 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **D168** (300 mg, 0.604 mmol, 83 % de rendimiento).

LCMS: 497 [M+H]⁺. t_R=1.41 min. (LCMS condición 2)

Descripción D169

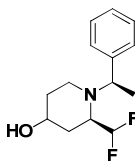
15 (*R*)-2-(difluorometil)-1-((*R*)-1-feniletil)-1,2-dihidropiridin-4-ol (D169)



20 ZnCl₂ (20 g) en SOCl₂ (10 mL) se mantuvo con agitación a 100°C durante 3 horas. El solvente se retiró y el residuo se disolvió nuevamente en tolueno (10 mL). El tolueno se retiró y se secó a presión reducida, luego se mantuvo bajo N₂. Una solución de cloruro de zinc (II) (13.39 g, 98 mmol), (*E*)-*N*-(2,2-difluoroetilideno)-1-feniletanamina (6 g, 32.8 mmol), (*E*)-((4-metoxibuta-1,3-dien-2-il)oxo)trimetilsilano (5.64 g, 32.8 mmol) en THF (20 mL) se mantuvo con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). La capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título **D169** (2.8 g, 11.14 mmol, 34.0 % de rendimiento).

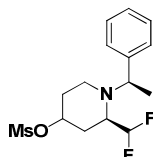
Descripción D170

25 (±)-(2*R*)-2-(difluorometil)-1-((*R*)-1-feniletil)piperidin-4-ol (D170)



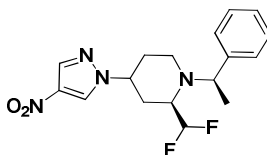
Una solución de NaBH₄ (1.518 g, 40.1 mmol) y **D169** (2.8 g, 11.14 mmol) en etanol (30 mL) se mantuvo con agitación a 1reflujo durante 4 horas. El solvente se retiró. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D170** (2.7 g, 10.58 mmol, 95 % de rendimiento).

30 LCMS: 256 [M+H]⁺. t_R=1.41 min. (LCMS condición 2)

Descripción D171**metanosulfonato de (±)-(2*R*)-2-(difluorometil)-1-((*R*)-1-feniletil)piperidin-4-il (D171)**

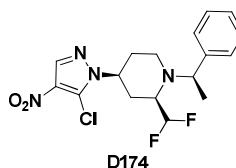
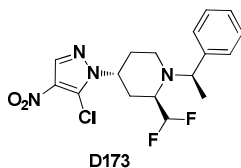
5 A una solución de **D170** (1.5g, 5.88 mmol) y DIPEA (1.026 mL, 5.88 mmol) en THF (30mL) se agregó anhídrido metanosulfónico hipocloroso (1.057 mL, 5.88 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó NaHCO₃ acuoso (20 mL) y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D171** (1,5g, 3.82 mmol, 65.1 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 334 [M+H]⁺. t_R=1.524 min. (LCMS condición 2)

Descripción D17210 **(±)-(2*R*)-2-(difluorometil)-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-((*R*)-1-feniletil)piperidina (D172)**

15 Una solución de **D171** (1.5g, 4.50 mmol), Cs₂CO₃ (2.93 g, 9.00 mmol) y 4-nitro-1*H*-pirazol (1.017 g, 9.00 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D172** (600mg, 0.856 mmol, 19,03 % de rendimiento) como un aceite.

LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R=1.450 min. (LCMS condición 2)

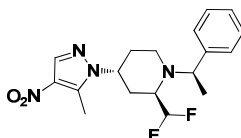
Descripción D173 y D174**(2*R*,4*R*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(difluorometil)-1-((*R*)-1-feniletil) piperidina (D173)****(2*R*,4*S*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(difluorometil)-1-((*R*)-1-feniletil) piperidina (D174)**

20 A una solución de **D172** (600mg, 1.713 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 5.14 mL, 5.14 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -78°C durante 30min, se agregó percloroetano (1014 mg, 4.28 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. La mezcla se extrajo con EA (100 x2 mL), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=20:1) para proporcionar los compuestos del título **D173** (230 mg, 0.586 mmol, 34.2 % de rendimiento) y **D174** (230 mg, 0.598 mmol, 34.9 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

25

D173: LCMS: 385 [M+H]⁺. t_R=1.655 min. (LCMS condición 2)

D174: LCMS: 385 [M+H]⁺. t_R=1.703 min. (LCMS condición 2)

30 **Descripción D175****(2*R*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-((*R*)-1-feniletil) piperidina (D175)**

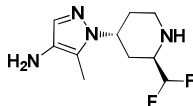
Una solución de **D173** (200 mg, 0.520 mmol), ácido metilborónico (0.761 g, 1.559 mmol), Na₂CO₃ (165 mg, 1.559 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,2 mg, 0.052 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (1,5 mL) se agitó durante la noche a 80°C. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3: 1) para proporcionar el compuesto del título **D175** (100 mg, 0.198 mmol, 38.0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

5

LCMS: 365 [M+H]⁺. t_R=1.98 min. (LCMS condición 1)

Descripción D176

1-((2*R*,4*R*)-2-(difluorometil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (D176)

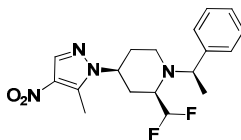


Una solución de **D175** (100 mg, 0.274 mmol) y Pd/C (29,2 mg, 0.027 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título **D176** (40 mg, 0.174 mmol, 63.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

10

Descripción D177

(2*R*,4*S*)-2-(difluorometil)-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-((*R*)-1-feniletíl) piperidina (D177)



15

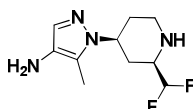
Una solución de **D174** (230 mg, 0.598 mmol), ácido metilborónico (0.125 mL, 1.793 mmol), Na₂CO₃ (190 mg, 1.793 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (48,8 mg, 0.060 mmol) se agitó por microondas a 120°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EA y se concentró. El producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2: 1) para proporcionar el compuesto del título **D177** (123 mg, 0.338 mmol, 56.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

20

LCMS: 365 [M+H]⁺. t_R=2.614 min. (LCMS condición 2)

Descripción D178

1-((2*R*,4*S*)-2-(difluorometil)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (D178)



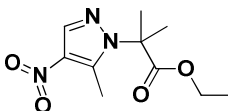
Una solución de **D177** (123 mg, 0.338 mmol) y Pd/C (35,9 mg, 0.034 mmol) en metanol (20 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título **D178** (56 mg, 0.243 mmol, 72.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

25

LCMS: 231 [M+H]⁺. t_R=0.244 min. (LCMS condición 2)

Descripción D179

2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanoato de etilo (D179)



30

A una solución de **D146** de etilo (14.0 g, 61.7 mmol) en THF (200 mL) se agregó LDA (2.0 M, 62 mL, 123.30 mmol) a -30°C. La mezcla se agitó a -30°C durante 30 min. Luego, se agregó MeI (17.5 g, 7.7 mL, 123 mmol) y la mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=30:1 a 15:1) para proporcionar el compuesto del título **D179** (5,0 g, 34 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

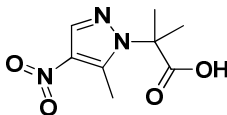
35

LCMS: 242 [M+H]⁺. t_R=1.61 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.08 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H).

Descripción D180

5 ácido 2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanoico (D180)



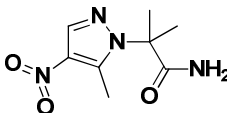
A una solución de **D179** (5.00 g, 20.7 mmol) se agregó por goteo NaOH 1N (4.0 g, 100 mL, 0.104 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se ajustó hasta pH~1.0 con HCl 1 N (20 mL), y luego se extrajo con EA (200 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título **D180** como un sólido blanco.

LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.30 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.09 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.91 (s, 6H).

Descripción D181

15 2-metil-2-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanamida (D181)



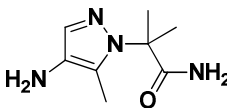
A una solución de **D180** (4.10 g, 19.2 mmol) en DCM (100 mL) se agregó cloruro de oxalilo (4.80 g, 3.7 mL, 38.5 mmol) por goteo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 minutos. Luego, se agregó DMF (0,5 mL) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. EL solvente se evaporó, el residuo se disolvió en THF (30 mL) y se agregó en NH₄OH por goteo (60 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EA (100 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl saturado (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título **D181** (3.9 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 211 [M+H]⁺. t_R=0.52 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.12 (s, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

Descripción D182

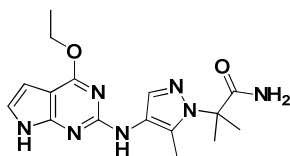
2-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida (D182)



30 A una mezcla de **D181** y Pd/C (400 mg, 20 %) en MeOH (15 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 5:100) para proporcionar el compuesto del título **D182** (820 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 183 [M+H]⁺. t_R=0.36 min. (LCMS condición 3)

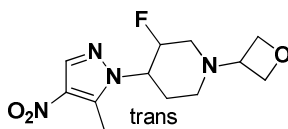
35 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.20 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

Descripción D183**2-(4-((4-etoxi-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida (D183)**

5 A una mezcla de **D182** (660 mg, 3.63 mmol), **D1** (786 mg, 3.99 mmol), X-phos (345 mg, 0.730 mmol), Pd₂(dba)₃ (327 mg, 0.357 mmol) y K₂CO₃ (1.5 g, 10.88 mmol) en dioxano (50 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 40/60) para proporcionar el compuesto del título **D183** (513mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 344 [M+H]⁺. t_R = 1.63 min. (LCMS condición 3)

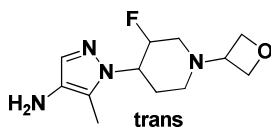
10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 11.16 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Descripción D184**(±)-(trans)-3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D184)**

15 A una solución de **D105** (1.00 g, 4.38 mmol), oxetan-3-ona (785 mg, 10.9 mmol) en DCE (40 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (2.78 g, 13.1 mmol) en partes a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NaHCO₃ acuoso (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D184** (1.00 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 285 [M+H]⁺. t_R = 1.53 min. (LCMS condición 3)

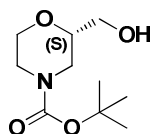
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.14 (s, 1H), 5.07-4.83 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 3H).

Descripción D185**25 (±)-(trans)-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D185)**

30 Una solución de **D184** (500 mg, 1.76 mmol) y Pd/C (160 mg, 10%) en MeOH (20 mL) se agitó a 30°C bajo H₂ durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante columna (DCM: MeOH=15: 1) para proporcionar el compuesto del título **D185** (420 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R = 1.32 min. (LCMS condición 3)

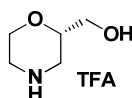
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.23 (s, 1H), 5.07-4.83 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 4H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 3H).

Descripción D186**2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (D186)**

5 A una solución de ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolino-2-carboxílico (2.50 g, 10.8 mmol) en THF (25 mL) se agregó borano (1 M, 20 mL) por goteo a 0°C durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con MeOH/AcOH (9:1, 10 mL) a 0°C. Luego, la mezcla se concentró y el residuo se vertió en 35 mL de agua y 35 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de Na₂CO₃ saturado (30 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D186** (2.6 g, 100 %) como un aceite incoloro.

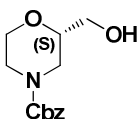
10 LCMS: 118 [M+H]⁺. t_R = 1.96 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3.84-3.91 (m, 3H), 3.49-3.68 (m, 4H), 2.70-2.97 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 1.45 (s, 9H);

Descripción D187**sal de TFA de (S)-morfolin-2-ilmetanol (D187)**

15 A una solución de **D186** (2.6 g, 12 mmol) en DCM (25 mL) se agregó TFA (10 mL, 132 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título **D187** (5.0 g, 100%) como un aceite amarillo.

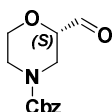
LCMS: 118 [M+H]⁺. t_R = 1.75 min. (LCMS condición 3)

Descripción D188**2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de (S)-bencilo (D188)**

25 A una solución de **D187** (700 mg, 5.98 mmol), Na₂CO₃ (1.27 g, 12.0 mmol) en dioxano (12 mL) y H₂O (5 mL) se agregó CbzCl (1.53 g, 9.00 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en 200 mL de agua y se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 40 % - 60 %) para proporcionar el compuesto del título **D188** (870 mg, 58 %) como un aceite incoloro.

LCMS: 252 [M+H]⁺. t_R = 2.73 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.31-7.39 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.92-3.99 (m, 3H), 3.50-3.67 (m, 4H), 2.81-3.03 (m, 2H), 2.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H).

Descripción D189**2-formylmorfolino-4-carboxilato de (S)-bencilo (D189)**

35 A una botella seca de 100 mL se agregó (COCl)₂ y DCM seco (25 mL). Después de que la solución se enfrió hasta -78°C, se agregó DMSO (2.16 g, 27.7 mmol) en DCM seco (1.0 mL) por goteo. La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se agregó lentamente una solución de **D188** (870 mg, 3.46 mmol) en DCM (1.0 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y se agregó TEA (1.20 g, 41.5 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y a 0°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (30 mL), HCl (1 N, 30 mL), NaHCO₃

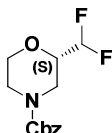
(30 mL) saturado y salmuera (30 mL), luego se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D189** (1.0 g, 100 %) como un aceite incoloro.

LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=2.09 min. (LCMS condición 3)

5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9.57 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.55-4.15 (m, 4H), 3.13-3.43 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 1H)

Descripción D190

2-(difluorometil)morfolino-4-carboxilato de (S)-bencilo (D190)



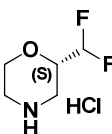
10 A una solución de **D189** (1.0 g, 4.0 mmol) en DCM (15 mL) se agregó DAST (1.3 g, en 3 mL de DCM) por goteo a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó 30 mL de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:20-1:15-1:10) para proporcionar el compuesto del título **D190** (240 mg, 25 %).

15 LCMS: 138 [M-Cbz]⁺. t_R=2.21 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.32-7.38 (s, 5H), 5.72 (td, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91-4.13 (m, 3H), 3.52-3.63 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H);

Descripción D191

clorhidrato de (S)-2-(difluorometil)morfolino (D191)



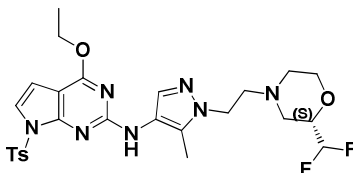
20 Una solución de **D190** (240 mg, 0.88 mmol) y Pd/C (al 10 %, 50 mg) en MeOH (20 mL) se agitó bajo H₂ a 40°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se agregaron 3 gotas de HCl concentrado, luego la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título **D191** (170 mg, 100 %) como aceite incoloro.

LCMS: 138 [M+H]⁺. t_R=1.93 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, D₂O): 5.96 (td, *J* = 53.4, 3.0 Hz, 1H), 4.11-4.22 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.13-3.49 (m, 4H).

Descripción D192

(S)-N-(1-(2-(2-(difluorometil)morfolino)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D192)



30 A una solución de **D191** (170 mg, 0.979 mmol), **D80** (427 mg, 0.800 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó K₂CO₃ (550 mg, 4 mmol) y H₂O (3 gotas). Después de agitarse a 115°C durante 30 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con EA (40 mL x 3). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1-2:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título **D192** (150 mg, 21 %) como un aceite marrón.

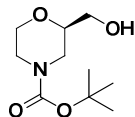
35 LCMS: 576 [M+H]⁺. t_R=2.63 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.66 (s, 1H), 7.65-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.9 Hz,

1H), 5.97 (td, $J = 55.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Descripción D193

2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (D193)



5

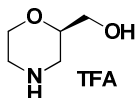
El compuesto del título **D193** (2.50 g, 83 % de rendimiento) se preparó como un aceite incoloro mediante un procedimiento similar al que se describió para **D186** a partir de ácido (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolino-2-carboxílico (3.30 g, 14.3 mmol).

LCMS: 218 [M+H]⁺. $t_R = 1.96$ min. (LCMS condición 3)

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3.84-3.91 (m, 3H), 3.49-3.68 (m, 4H), 2.70-2.97 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.45 (s, 9H);

Descripción D194

sal de TFA de (*R*)-morfolin-2-ilmetanol (D194)



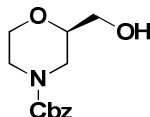
15

EL compuesto del título **D194** (700 mg, 100 % de rendimiento) se preparó como un aceite incoloro mediante un procedimiento similar al que se describió para **D187** a partir de **D193** (1.30 g, 5.99 mmol).

LCMS: 118 [M+H]⁺. $t_R = 1.75$ min. (LCMS condición 3)

Descripción D195

2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de (*R*)-bencilo (D195)



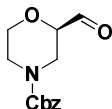
20 EL compuesto del título **D195** (970 mg, 65% de rendimiento) se preparó como un aceite incoloro mediante un procedimiento similar al que se describió para **D188** a partir de **D194** (700 mg, 5.98 mmol).

LCMS: 252 [M+H]⁺. $t_R = 2.73$ min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.30-7.41 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.78-4.81 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.31-3.43 (m, 4H), 2.62-2.93 (m, 2H);

25 Descripción D196

2-formylmorfolino-4-carboxilato de (*R*)-bencilo (D196)



EL compuesto del título **D196** (800 mg, 100% de rendimiento) se preparó como un aceite incoloro mediante un procedimiento similar al que se describió para **D189** a partir de **D195** (820 mg, 3.27 mmol).

30 LCMS: 250 [M+H]⁺. $t_R = 2.09$ min. (LCMS condición 3)

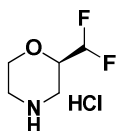
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9.57 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.14-4.15 (m, 7H).

Descripción D197**2-(difluorometil)morfolino-4-carboxilato de (*R*)-bencilo (D197)**

5 EL compuesto del título **D197** (340 mg, 39% de rendimiento) se preparó mediante un procedimiento similar al que se describió para **D190** a partir de **D196** (800 mg, 3.21 mmol).

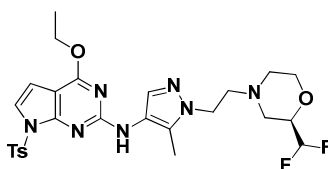
LCMS: 272 [M+H]⁺. t_R = 2.20 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.32-7.38 (s, 5H), 6.08 (td, *J* = 54.9, 3.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.72-3.93 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 2H).

Descripción D19810 **clorhidrato (*R*)-2-(difluorometil)morfolino (D198)**

EL compuesto del título **D198** (120 mg, 55% de rendimiento) se preparó como un aceite incoloro mediante un procedimiento similar al que se describió para **D191** a partir de **D197** (340 mg, 1.25 mmol).

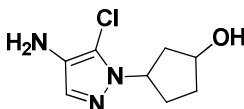
15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9.94 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 6.14 (td, *J* = 53.1, 3.3 Hz, 1H), 3.81-4.18 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H).

Descripción D199**(*R*)-*N*-(1-(2-(2-(difluorometil)morfolino)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D199)**

20 EL compuesto del título **D199** (125 mg, 31% de rendimiento) se preparó como un sólido blanco mediante un procedimiento similar al que se describió para **D192** a partir de **D198** (120 mg, 0.667 mmol).

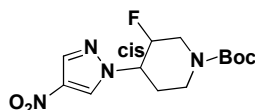
LCMS: 576 [M+H]⁺. t_R = 2.06 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.66 (s, 1H), 7.65-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.97 (td, *J* = 55.2, 3.9 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Descripción D200**(±)-3-(4-amino-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (D200)**

30 A una mezcla de **D67** (400 mg, 1.727 mmol), cloruro de amonio de (462 mg, 8.63 mmol) y hierro (482 mg, 8.63 mmol) en agua (10 mL) y etanol (10 mL) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. EL producto en crudo se purificó mediante cromatografía en C18 (CH₃CN/H₂O, 0.1% TFA) para proporcionar el compuesto del título **D200** (412 mg, 0.959 mmol, 55.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

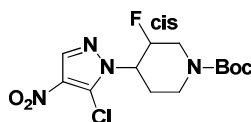
LCMS: 202 [M+H]⁺. t_R = 0.36 min. (LCMS condición 1)

Descripción D201**3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo (D201)**

5 A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans-terc-butilo* (2.0 g, 9.1 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (1.03 g, 9.11 mmol), PPh₃ (3.57 g, 13.6 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente DIAD (2.75 g, 13.6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (30 mL) y se agregó *n*-hexano (60 mL). La suspensión se agitó vigorosamente durante 1 hora y luego se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en C18 (ACN: H₂O=4:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título **D201** como un aceite amarillo (2.4 g, 86 % de rendimiento).

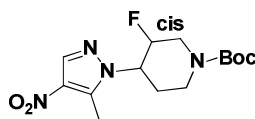
10 LCMS: 314 [M+H]⁺. t_R=1.93 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 3.13-2.85 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D202**4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo (D202)**

15 A una solución de DIPEA (0.98 g, 9.7 mmol) en THF (15 mL) se agregó *n*-BuLi (3.9 mL, 9.7 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y luego a 0°C durante 30 min. A una solución de **D201** (1.7 g, 5.40 mmol) en THF (20 mL) se agregó encima una solución de LDA a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1.5 h y se agregó percloroetano (2.30 g, 9.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -78°C durante 30 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NH₄Cl ac. y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 8:1) para proporcionar el compuesto del título **D202** (640 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco.

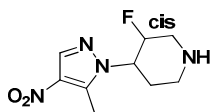
20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 4.94-4.74 (m, 1H), 4.68-4.33 (m, 3H), 3.26-2.97 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D203**3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo (D203)**

30 Una solución de **D202** (640 mg, 1.86 mmol), 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano (224 mg, 1.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (310 mg, 0.37 mmol), Na₂CO₃ (297 mg, 2.80 mmol) y KOAc (224 mg, 2.80 mmol) en H₂O (2.8 mL) y acetnitrilo (15 mL) se irradió por microondas a 130°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La solución se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D203** (710 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

35 LCMS: 229 [M+H-100]⁺. t_R=1.53 min. (LCMS condición 3)

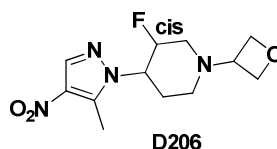
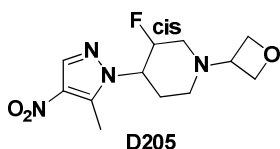
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.11 (s, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.52-4.26 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Descripción D204**(±)-*cis*-3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (D204)**

5 A una solución de **D203** (710 mg, 2.16 mmol) en MeOH (7 mL) se agregó HCl/dioxano (5.7 M, 10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en solución acuosa de Na₂CO₃ (20 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 20 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D204** (500 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 229 [M+H]⁺. t_R=0.52 min. (LCMS condición 3)

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.12 (s, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H).

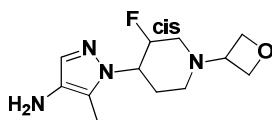
Descripción D205 y D206**Enantiómero 1: *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D205)****Enantiómero 2: *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D206)**

15 A una solución de **D204** (500 mg, 2.20 mmol), oxetan-3-ona (395 mg, 5.48 mmol) en DCE (20 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ en partes (1.4 g, 6.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de Na₂CO₃ (30 mL) y se extrajo con DCM (530 mL x 5). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en C18 (ACN al 25-60 % en agua) para obtener el producto deseado (470 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se separó mediante HPLC quiral (chiralpak IA 5 um 4.6*250 mm, Hex/EtOH: 50/50, 1.0 mL/min) para proporcionar los compuestos del título **D205** (200 mg, t_R=7.939 min) y **D206** (180 mg, t_R=10.224 min) que se prepararon como sólidos blancos.

20

LCMS: 285 [M+H]⁺. t_R=1.64 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.09 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H).

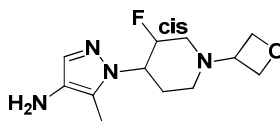
Descripción D207**Enantiómero 1: *cis*-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (D207)**

30 Una solución de **D1205** (200 mg, 0.70 mmol) y Pd/C (60 mg, 10 %) en MeOH (8 mL) se agitó a 30°C bajo hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D207** (150 mg, 0.598 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=0.47 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.18 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 5H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (br. s., 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H).

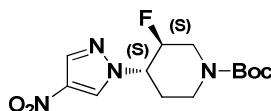
35

Descripción D208**Enantiómero 2: *cis*-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (D208)**

5 Una solución de **D206** (180 mg, 0.63 mmol) y Pd/C (30 mg, 10%) en MeOH (8 mL) se agitó a 30°C bajo globo de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D208** (140 mg, 0.598 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

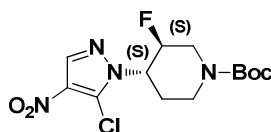
LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=0.47 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.18 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 5H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (br. s., 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H).

10 **Descripción D209****3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (D209)**

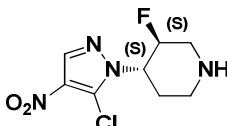
15 A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-*tert*-butilo (3.40 g, 15.5 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (1.75 g, 15.5 mmol), PPh₃ (6.10 g, 23.3 mmol) en THF (100 mL) se agregó lentamente DIAD (4.71 g, 23.3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y luego se agregó hidrato de *n*-hexano (100 mL). La suspensión se agitó vigorosamente durante 1 hora y luego se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en C18 (MeCN/agua: al 20 % a 80 %) para proporcionar el compuesto del título **D209** (4.05 g, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.86-4.57 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D210**4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (D210)**

25 A una solución de **D209** (2.7 g, 8.6 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (26 mL, 25.8 mmol, 1M en THF) a -78°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Se agregó una solución de hexacloroetano (4.07 g, 17.2 mmol) en THF (20 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas bajo N₂. Se agregó una solución de NH₄Cl ac. y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Se secaron y se concentraron las capas orgánicas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D210** (1.2 g, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

30 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 4.99-4.75 (m, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D211**(3*S*,4*S*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidina (D211)**

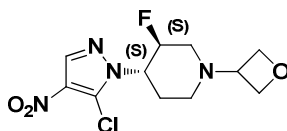
35 A una solución de **D210** (1,2 g, 3.44 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó HCl/dioxano (8 M, 6 mL). La reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en solución acuosa de Na₂CO₃ (20 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D211** (820 mg, 96 % de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 4.99-4.75 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H).

Descripción D212

(3*S*,4*S*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D212)



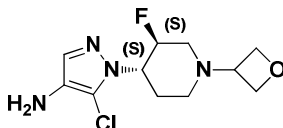
A una solución de **D211** (400 mg, 1.61 mmol), oxetan-3-ona (290 mg, 4.03 mmol) en DCE (15 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (1.02 g, 4.83 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de Na₂CO₃ (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D212** (410 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R = 1.02 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 5.16-4.91 (m, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H).

Descripción D213

5-cloro-1-((3*S*, 4*S*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (D213)



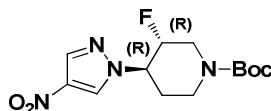
A una solución de **D212** (410 mg, 1.35 mmol) en EtOH/H₂O (4 mL/ 4mL) se agregó polvo de hierro (151 mg, 2.70 mmol) y NH₄Cl (150 mg, 2.70 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en C18 (acetonitrilo al 20-50 % en agua, t_R = 5 min) para proporcionar el compuesto del título **D213** (260 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite rojo.

LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R = 1.55 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.29 (s, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 4H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.97-2.76 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 3H).

Descripción D214

3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-terc-butilo (D214)



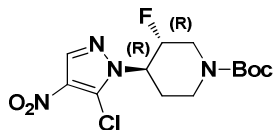
A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-terc-butilo (2.2 g, 10.04 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (1.19 g, 10.5 mmol), PPh₃ (3.94 g, 15.06 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente DIAD (3.04 g, 15.06 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en Et₂O (50 mL). La suspensión se agitó vigorosamente durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (ACN al 30-60 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **D214** (2.7 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 313 [M-H]⁺. t_R = 1.80 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.87-4.62 (m, 2H), 4.29-4.17 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.33-2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Descripción D215

4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*R*)-*terc*-butilo (D215)



5

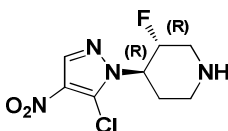
A una solución de **D214** (2.7 g, 8.6 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (17 mL, 17.2 mmol, 1M en THF) por goteo a -78°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se agregó una solución de hexafluoroetano (4.07 g, 17.2 mmol) en THF (20 mL) a -78°C. La reacción resultante se agitó a -78°C durante 20 min bajo N₂. Se agregó una solución acuosa de NH₄Cl y la solución se extrajo con EA (50 mL x 2). Se secaron y se concentraron las capas orgánicas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D215** (2,7 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D216

15 (3*R*,4*R*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidina (D216)



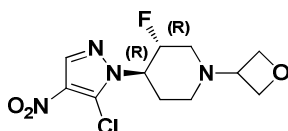
20

A una solución de **D215** (2,7 g, 7.75 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó HCl/dioxano (8 M, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en solución acuosa de Na₂CO₃ (30 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D216** (1,83 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H).

Descripción D217

25 (3*R*,4*R*)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D217)



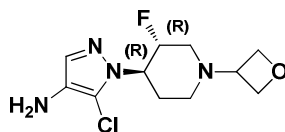
30

A una solución de **D216** (500 mg, 2.01 mmol), oxetan-3-ona (363 mg, 5.04 mmol) en DCE (16 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ en partes (1.27 g, 6.03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de Na₂CO₃ (60 mL) y se extrajo con DCM (80 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2:1) para proporcionar el compuesto del título **D217** (520 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.02 min. (LCMS condición 3)

35

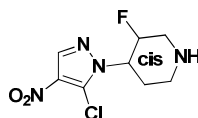
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H).

Descripción D218**5-cloro-1-((3*R*, 4*R*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (D218)**

5 A una solución de **D217** (5.90 g, 19.4 mmol) en EtOH/H₂O (50 mL/ 50 mL) se agregó polvo de hierro (5.4 g, 97 mmol) y NH₄ (5.2 g, 97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se disolvieron en EtOAc (50 mL) y se filtraron. La solución orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (acetronitrilo al 10-40 % en agua, t_R = 20 min) para proporcionar el compuesto del título **D218** (3,5 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

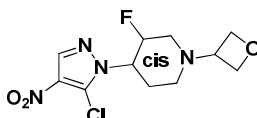
10 LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R = 1.495 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.29 (s, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 4H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 3H).

Descripción D219**(±)-(cis)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidina (D219)**

15 A una solución de **D202** (1.0 g, 2.87 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCl/dioxano (5.7 M, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en solución acuosa de Na₂CO₃ (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D219** como un sólido amarillo (650 mg, 90 % de rendimiento).

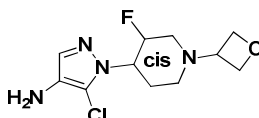
20 LCMS: 249 [M+H]⁺. t_R = 0.57 min. (LCMS condición 3)

Descripción D220**(±)-(cis)-4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D220)**

25 A una solución de **D219** (650 mg, 2.62 mmol), oxetan-3-ona (472 mg, 6.55 mmol) en DCE (30 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ en partes (1.66 g, 7.86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de Na₂CO₃ (40 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:2) para proporcionar el compuesto del título **D220** (640 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30 LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R = 1.96 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 5H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H).

Descripción D221**(±)-(cis)-5-cloro-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (D221)**

35 A una solución de **D220** (640 mg, 2.10 mmol) en EtOH/H₂O (10 mL/ 10 mL) se agregó polvo de hierro (707 mg, 12,6

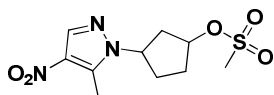
mmol) y NH_4 (670 mg, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C . La solución se filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (acetonitrilo al 0-20% en agua) para proporcionar el compuesto del título **D221** (400 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite rojo.

5 LCMS: 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1.32$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.27 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 4H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H).

Descripción D222

metanosulfonato de (\pm)-*cis*-3-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentilo (D222)



10

A una solución de **D68** (1.00 g, 4.74 mmol) y TEA (2.39 g, 23.7 mmol) en DCM (15 mL) se agregó MsCl (1.09 g, 9.48 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y luego se extrajo con DCM (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (ACN: $\text{H}_2\text{O} = 1:4$) para proporcionar el compuesto del título **D222** (630 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15

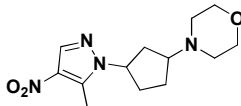
LCMS: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1.76$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.10 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.63-2.09 (m, 6H).

20

Descripción D223

(\pm)-(*trans*)-4-(3-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentil)morfolino (D223)



25

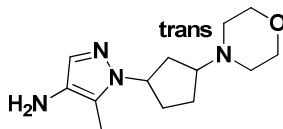
Una solución de **D222** (630 mg, 2.07 mmol), morfolino (541 mg, 6.22 mmol) y K_2CO_3 (860 mg, 6.22 mmol) en ACN/DMF (10 mL/3 mL) se agitó durante la noche a 90°C . La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D223** (320 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido marrón.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.06 (s, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 4H), 2.26-1.93 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 1H).

30

Descripción D224

(\pm)-(*trans*)-5-metil-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-amina (D224)

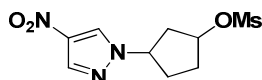


35

Una solución de **D223** (315 mg, 1.13 mmol) y Pd/C (300 mg, 10 %) en MeOH (6 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título **D224** (279 mg, 99 %) como un sólido blanco.

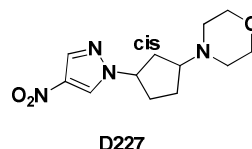
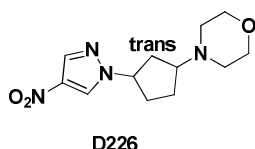
LCMS: 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1.46$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.86 (s, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.04-1.79 (m, 8H), 1.43-1.40 (m, 1H).

Descripción D225**metanosulfonato de *cis/trans*-3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentilo (D225)**

5 A una solución de **D66** (3.10 g, 15.7 mmol) y TEA (7.95 g, 78.7 mmol) en DCM (45 mL) se agregó MsCl (3.60 g, 31.5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (50 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 con ACN/H₂O (15 %-55 %) para proporcionar el producto del título **D225** (2.00 g, >80 % de pureza y 1.20 g de producto en bruto) como un aceite.

10 LCMS: 276 [M+H]⁺. t_R = 2.196 min. (LCMS condición 3)

Descripción D226 y D227**(±)-(*trans*)-4-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-ciclopentil]-morfolino (D226)****(±)-(*cis*)-4-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-ciclopentil]-morfolino (D227)**

15 Una solución de **D225** (2.00 g, 7.27 mmol), morfolino (1.90 g, 21.8 mmol) y K₂CO₃ (3.00 g, 21.8 mmol) en DMF (50 mL) se agitó durante la noche a 115°C. La mezcla se vertió en agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1-0:1) para proporcionar los compuestos del título **D226** (550 mg, rendimiento 28 %) y **D227** (297 mg, rendimiento 15 %) como un aceite marrón.

20 **D226**: LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R = 1.984 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.42-2.03 (m, 6H);

D227: LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R = 1.999 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 4H), 2.29-1.97 (m, 6H).

Descripción D228 y D229**Enantiómero 1: (*trans*)-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentil)morfolino (D228)****Enantiómero 2: (*trans*)-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentil)morfolino (D229)**

30 A una solución de **D226** (550 mg, 2.07 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 4.2 mL, 4.2 mmol) por goteo a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y luego se agregó una solución de hexacloroetano (981 mg, 4.14 mmol) en THF seco (4 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2). La mezcla orgánica se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=3:1-0:1 y CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1) para obtener el racemato, que se separó mediante HPLC quiral (Condición quiral: chiralpak IF, 60-40 Hex-EtOH, Flujo: 1.0 mL/Min, T = 30°C) para proporcionar los compuestos del título **D228** (283 mg, t_R = 10.208) y **D229** (278 mg, t_R = 13.517) como sólidos amarillos.

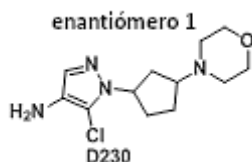
35

LCMS: 301 [M+H]⁺. t_R=2.199 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.17 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.35-2.02 (m, 5H), 1.67-1.53 (m, 1H).

Descripción D230

5 Enantiómero 1: (*trans*)-5-cloro-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-amina (D230)



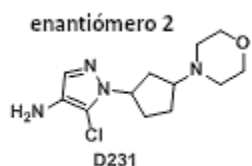
10 A una solución de **D228** (283 mg, 0.943 mmol) en EtOH/H₂O (4 mL/ 4 mL) se agregó polvo de hierro (216 mg, 3,77 mmol) y NH₄ (101 mg, 1,886 mmol). Luego, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite rojo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (CH₃CN al 5~45 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **D230** (181 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido rojo.

LCMS: 271 [M+H]⁺. t_R=1.546 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.22 (s, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.67-1.93 (m, 5H), 1.57-1.51 (m, 1H).

15 Descripción D231

Enantiómero 2: (*trans*)-5-cloro-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-amina (D231)



20 A una solución de **D229** (278 mg, 0.927 mmol) en EtOH/H₂O (4 mL/ 4 mL) se agregó polvo de hierro (208 mg, 3,71 mmol) y NH₄ (99 mg, 1,85 mmol). Luego, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto como un aceite rojo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (CH₃CN al 5~45 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **D231** (162 mg, 69% de rendimiento) como un sólido rojo.

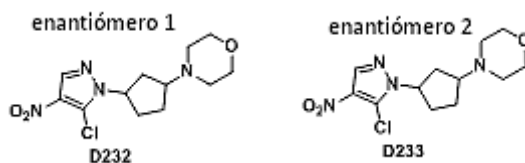
LCMS: 271 [M+H]⁺. t_R=1.547 min. (LCMS condición 3)

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.22 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.67-1.93 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 1H).

Descripción D232 y D233

Enantiómero 1: (*cis*)-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentil)morfolino (D232)

Enantiómero 2: (*cis*)-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentil)morfolino (D233)



30 A una solución de **D227** (297 mg, 1.12 mmol) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 2.24 mL, 2.24 mmol) por goteo a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y luego se agregó una solución de hexafluoroetano (531 mg, 2.24 mmol) en THF seco (2 mL) por goteo durante 20 min. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x

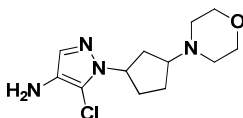
3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2). La capas orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=3:1-0:1 y CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1) para obtener el racemato, que se separó mediante HPLC quiral (Condición quiral: chiralpak IF, 60-40 Hex-EeOH, Flujo: 1.0 mL/Min, T = 30°C) para proporcionar los compuestos del título **D232** (66 mg, *t_R* = 10.10) y **D233** (67 mg, *t_R* = 11.60) como sólidos amarillos.

LCMS: 301 [M+H]⁺. *t_R* = 2.199 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.17 (s, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H).

Descripción D234

10 Enantiómero 2: (*cis*)-5-cloro-1-(3-morfolinociclopropil)-1H-pirazol-4-amina (D234)



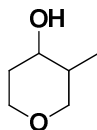
A una solución de **D233** (60 mg, 0.20 mmol) en EtOH/H₂O (5 mL/ 5 mL) se agregó polvo de hierro (45 mg, 0.8 mmol) y NH₄ (43 mg, 0.8 mmol). Luego, la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió con EtOAc (5 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D234** (30 mg, 56 %) como un aceite marrón.

LCMS: 271 [M+H]⁺. *t_R* = 1.723 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.21 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H).

20 Descripción D235

(*cis/trans*)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol (D235)

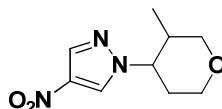


A una solución de 3-metildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3.06 g, 26.8 mmol) en THF anhidro (40 mL) se agregó LiHBEt₃ (35 mL, 1M en THF) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (15 mL) y EtOH (22.5 mL) y la capa orgánica se oxidó con NaOH 6N (13.5 mL) y H₂O₂ al 36 % (18 mL) a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se saturó con K₂CO₃ y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con éter (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA: PE: MeOH= 8:2:0.1) para proporcionar el compuesto del título **D235** (1.50 g, rendimiento 48 %) como un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.01-3.92 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 0.5H), 3.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 10.8 Hz, 0.5 H), 1.94-1.51 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H)

Descripción D236

(*cis/trans*)-1-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D236)



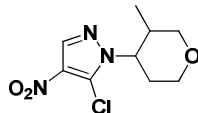
A una solución de **D235** (1.50 g, 12.9 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (2.19 g, 19.4 mmol), PPh₃ (5.08 g, 19.4 mmol) en THF (15 mL) se agregó lentamente DIAD (5.22 g, 25.9 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA: PE = 1:2) y cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (CH₃CN al 15-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **D236** (1.03 g, 38 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.15-8.09 (m, 2H), 4.58-4.50 (m, 0.5H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1.5H), 3.71-3.54 (m, 1.5H), 3.15 (t, *J* = 11.1 Hz, 0.5H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 1H), 0.81-

0.70 (m, 3H).

Descripción D237

(cis/trans)-5-cloro-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D237)



- 5 A una solución de **D236** (1.44 g, 6.82 mmol) en THF (20 mL) se agregó lentamente LiHMDS (13 mL, 13 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a esta temperatura durante 40 min. Se agregó percloroetano (3.23 g, 13.6 mmol) en THF (8 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0.5 h y luego se inactivó mediante NH₄Cl ac. (15 mL). La solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 4:1) para proporcionar el compuesto del título
- 10 **D237** (1.50 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6H), 4.77-4.70 (m, 0.6H), 4.23-4.14 (m, 1.5H), 4.13-4.06 (m, 0.4H), 4.04-3.98 (m, 0.6H), 3.85-3.49 (m, 1.5H), 3.18 (t, *J*= 11.1 Hz, 0.4H), 2.62-2.27 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1 H), 0.84 (d, *J*= 6.9 Hz, 1.8H), 0.67 (d, *J*= 6.6 Hz, 1.2H).

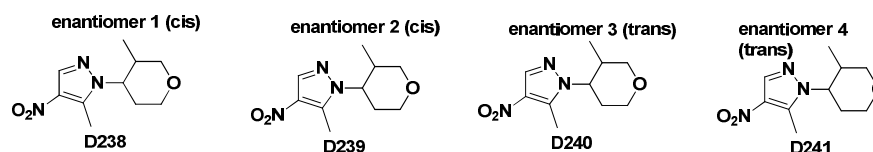
Descripción D238, D239, D240 y D241

- 15 **Enantiómero 1: cis-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D238)**

Enantiómero 2: cis-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D239)

Enantiómero 3: trans-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D240)

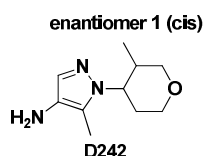
Enantiómero 4: trans-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D241)



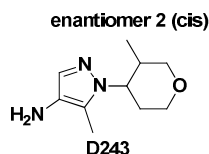
- 20 Una solución de **D237** (1.50 g, 6.07 mmol), ácido metilborónico (2.28 g, 38.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (743 mg, 0.91 mmol), Na₂CO₃ (1.93 g, 18.2 mmol) en dioxano (30 mL) y H₂O (3 mL) se agitó durante la noche bajo N₂ a 100°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta de filtrado se lavó con DCM/MeOH (20:1, 60 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA = 5:1) y SFC (método instrumental: 80-20-CO₂-MeOH; cosolvente: MeOH; columna: IE; CO₂ velocidad de flujo: 2.4; velocidad de flujo del cosolvente: 0.6; T = 40.1°C) para proporcionar el isómero cis (*t_R* = 2.98 min, 205 mg) y el isómero trans (*t_R* = 2.66 min, 147 mg), que se separaron adicionalmente mediante HPLC quiral (condición quiral: Chiralpak AS-H 5μm 4.6*250mm, Fase:Hex:EtOH=80:20, F: 1 mL/ min, W: 230 nm, T: 30°C) para proporcionar los compuestos del título **D238** (80 mg, *t_R* = 5.584), **D239** (83 mg, *t_R* = 6.002), **D240** (41 mg, *t_R* = 6.885) y **D241** (40 mg, *t_R* = 6.094) como un aceite marrón.
- 25

- 30 **Descripción D242**

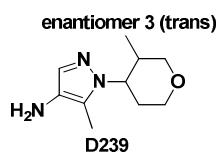
Enantiómero 1: (cis)-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D242)



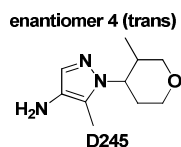
- A una solución de **D238** (80 mg, 0.35 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó Pd/C (60 mg, 10 % húmedo) a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D242** (70 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro.
- 35

Descripción D243**Enantiómero 2: (*cis*)-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D243)**

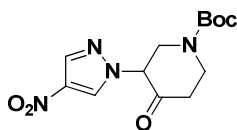
5 A una solución de **D239** (83 mg, 0.37 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó Pd/C (60 mg, 10 % húmedo) a temperatura ambiente, y luego la reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D243** (66 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Descripción D244**Enantiómero 3: (*trans*)-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D244)**

10 A una solución de **D239** (40 mg, 178 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó Pd/C (30 mg, 10 % húmedo) a temperatura ambiente, y luego la reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D244** (35 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Descripción D245**Enantiómero 4: *trans*-5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D245)**

15 A una solución de **D241** (40 mg, 178 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó Pd/C (30 mg, 10 % húmedo) a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó bajo globo de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D245** (35 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

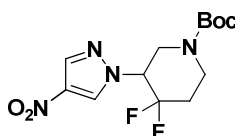
Descripción D246**20 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (D246)**

25 A una solución de 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10.0 g, 35.9 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (4.47 g, 39.5 mmol) en DMF (50 mL) se agregó K₂CO₃ (9.92 g, 71.9 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 500 mL de agua y se extrajo con EA (300 mL x 2). Los extractos se concentraron y el residuo se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 35-57 %) para proporcionar el compuesto del título **D246** (4.0g, 36 %) como un aceite amarillo.

LCMS: 211 [M+H-100]⁺. t_R = 1.92 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.63 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

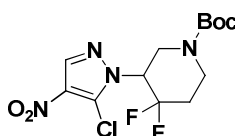
30

Descripción D244**(±)-*tert*-butilo 4,4-difluoro-3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (D247)**

5 A una solución de **D246** (2.00 g, 6.45 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DAST (5.19 g, 32.3 mmol) por goteo a -78°C bajo atmósfera de N₂. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 300 mL de NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (150 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 45:60 %) para proporcionar el compuesto del título **D247** (2.20 g, 98 %) como un sólido blanco.

LCMS: 233 [M+H-100]⁺. t_R=2.21 min. (LCMS condición 3)

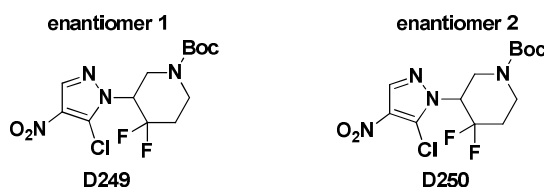
10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Descripción D248**3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (D248)**

15 A una solución de **D247** (2.20 g, 6.60 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiHDMS (1 M en THF, 20 mL, 20.0 mmol) por goteo a -78°C bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se agregó C₂Cl₆ (3.12 g, 13.2 mmol) en THF (10 mL) por goteo y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregó NH₄Cl (ac., 30 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se agregó 30 mL de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos se concentraron y el residuo se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 57-67 %) para proporcionar el compuesto del título **D248** (1.93 g, 80 %) como un aceite amarillo.

LCMS: 311 [M+H-56]⁺. t_R=2.845 min. (LCMS condición 3)

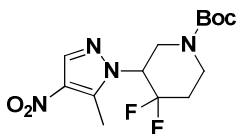
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 2.38-2.61 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

25 Descripción D249 y D250**Enantiómero 1: 3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D249)****Enantiómero 2: 3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D250)**

30 Los compuestos del título **D249** (1.15 g) y **D250** (1.35 g) se obtuvieron como sólidos blancos mediante la separación de **D248** utilizando HPLC quiral (Chiralpak IB; 5 μm 4.6*250 mm; Fase:Hex:IPA = 80:20; F:1.0 mL/min W: 230 nm T: 30).

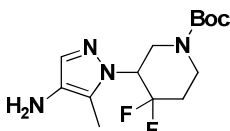
LCMS: 267 [M+H-100]⁺. t_R=2.31 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.87-3.82(m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.13-1.98(m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Descripción D251**4,4-difluoro-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-terc-butilo (D751)**

5 A una solución de **D248** (3.2 g, 8.73 mmol) en DMF (8 mL) y agua (2 mL) se agregó fosfato de tripotasio (5.56 g, 26.2 mmol), ácido metilborónico (3.66 g, 61.1 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.713 g, 0.873 mmol). La mezcla resultante se irradió a 100°C por microondas durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EA y se agregó agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D1251** (2.75 g, 7.94 mmol, 91 % de rendimiento).

10 LCMS: 291 [M+H]⁺. t_R=3.630 min. (LCMS condición 1)

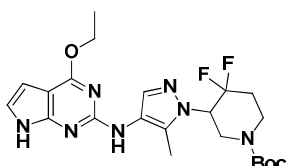
Descripción D252**3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-terc-butilo (D252)**

15 Una mezcla de **D251** (1 g, 2.89 mmol) y Pd/C (1,229 g, 1.155 mmol) en etanol (15 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D252** (0.913 g, 2.89 mmol, 100 % de rendimiento).

LCMS: 317 [M+H]⁺. t_R=3.116 min. (LCMS condición 1)

Descripción D253

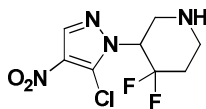
20 **3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-terc-butilo (D253)**



25 A una mezcla de **D252** (898 mg, 2.84 mmol), **D1** (510 mg, 2.58 mmol), X-phos (246 mg, 0.516 mmol), Pd₂(dba)₃ (236 mg, 0.258 mmol), K₂CO₃ (1070 mg, 7.74 mmol) en isobutanol (15 mL) se irradió por microondas a 110°C durante 1 hora. Se agregó EA y la solución se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D253** (760 mg, 1.592 mmol, 61.7 % de rendimiento).

LCMS: 478 [M+H]⁺. t_R=3.284 min. (LCMS condición 1)

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.62-7.76 (m, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.73 (d, *J*=17.8 Hz, 1H), 4.33-4.53 (m, 2H), 4.03 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 2.31 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (br. s., 1H), 1.31-1.47 (m, 12H).

Descripción D254**(±)-3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidina (D254)**

35 A una solución de **D248** (1,93 g, 5.27 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCl/EtOAc (10 mL, 4 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró por debajo de 40°C y el residuo se vertió en

100 mL de NaHCO₃ saturado. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2) y los extractos se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 35-50 %) para proporcionar el compuesto del título **D254** (850 mg, 61 %).

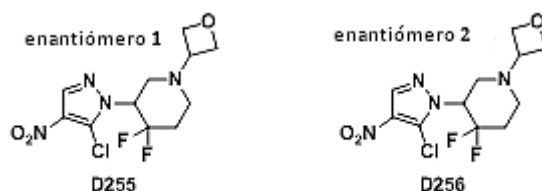
LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R = 1.92 min. (LCMS condición 3)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H).

Descripción D255 y D256

Enantiómero 1: 3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D255)

Enantiómero 2: 3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D256)



10

A una solución de **D254** (850 mg, 3.20 mmol) y oxetan-3-ona (576 mg, 7.99 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (2.03 g, 9.60 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con DCM (70 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA = 5:1-3:1-2:1) para obtener el racemato del título como un sólido blanco (820 mg, 80 %), que se separó mediante HPLC quiral (Chiralpak IB 5um 4.6*250 mm; Fase:Hex:EtOH=70:30; F:1.0 mL/min; W:230 nm; T:30) para proporcionar los compuestos del título **D255** (322 mg, 23 % de rendimiento, t_R=8.401min) y **D256** (322 mg, 23 % de rendimiento, t_R=9.439 min).

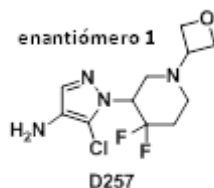
15

LCMS: 323 [M+H]⁺. t_R = 1.98 min. (LCMS condición 3)

- 20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.56-4.71 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H).

Descripción D257

Enantiómero 1: 5-cloro-1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (D257)



- 25 A una solución de **D255** (322 mg, 1.00 mmol) en EtOH/H₂O (5 mL/ 5 mL) se agregó polvo de hierro (224 mg, 4.00 mmol) y NH₄ (212 mg, 4.00 mmol). Luego, la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D257** (280 mg, 90 %) como un aceite rojo.

30 LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R = 0.62 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.30 (s, 1H), 4.56-4.72 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 1H), 2.79-3.05 (m, 5H), 2.04-2.33 (m, 3H).

Descripción D258**Enantiómero 2: 5-cloro-1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D258)**

5 A una solución de **D256** (322 mg, 1.00 mmol) en EtOH/H₂O (5 mL/ 5 mL) se agregó polvo de hierro (224 mg, 4,00 mmol) y NH₄ (212 mg, 4,00 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D258** (280 mg, 90 %) como un aceite rojo.

LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R=0.62 min. (LCMS condición 3)

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.30 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 5H), 3.65-3.72 (m, 1H), 2.79-3.05 (m, 5H), 2.04-2.33 (m, 3H).

Descripción D259**Enantiómero 1: 3-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-catboxilato de *tert*-butilo (D259)**

15 A una solución de **D250** (200 mg, 0.546 mmol) en EtOH/H₂O (5 mL/ 5 mL) se agregó polvo de hierro (122 mg, 2,18 mmol) y NH₄ Cl (115 mg, 2,18 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se vertió en 25 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 40-65 %) para proporcionar el compuesto del título **D259** (145 mg, 79 %).

20 LCMS: 237 [M+H-100]⁺. t_R=1.96 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.29 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Descripción D260**Enantiómero 2: 3-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluoropiperidin-1-catboxilato de *tert*-butilo (D260)**

25 A una solución de **D249** (480 mg, 1.31 mmol) en EtOH/H₂O (10 mL/ 10 mL) se agregó polvo de hierro (440 mg, 7,86 mmol) y NH₄ (417 mg, 7,86 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 30-60 %) para proporcionar el compuesto del título **D260** (400 mg, 90 %).

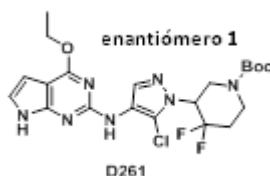
30

LCMS: 237 [M+H-100]⁺. t_R=1.95 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.29 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.08-3.85 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Descripción D261

- 5 **Enantiómero 1: 3-(5-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) -4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D261)**



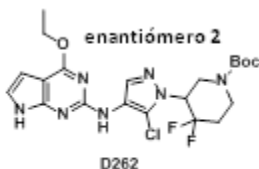
- 10 A una solución de **D259** (80 mg, 0.24 mmol), **D1** (52 mg, 0.26 mmol), K₂CO₃ (263 mg, 1.90 mmol) y X-phos (17 mg, 0.036 mmol) en dioxano (6 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O =35-60 %) para proporcionar el compuesto del título **D261** (40 mg, 34 %) como un aceite marrón.

LCMS: 499 [M+H]⁺. t_R=2.30 min. (LCMS condición 3)

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.28 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (s,1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.18-3.89 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 12H).

Descripción D262

- Enantiómero 2: 3-(5-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) -4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D262)**



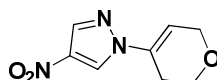
- 20 A una solución de **D260** (150 mg, 0.446 mmol), **D1** (109 mg, 0.536 mmol), K₂CO₃ (492 mg, 3.57 mmol) y X-phos (32 mg, 0.067 mmol) en dioxano (12 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0.045 mmol) bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=5:1-3:1) para proporcionar el compuesto del título **D262** (55 mg, 25 %) como un sólido amarillo.

25 LCMS: 499 [M+H]⁺. t_R=2.30 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (s,1H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.14-3.86 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 12H).

Descripción D263

- 30 **1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D263)**



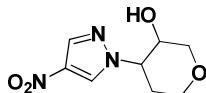
- 35 A una suspensión de 4-nitro-1H-pirazol (12.0 g, 106 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16.0 g, 76.1 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (28.2 g, 141 mmol) en DMF (300 mL) se agregó piridina (33.5 g, 423 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla se vertió en NH₃·H₂O (20 %, 1000 mL) se agitó durante 20 minutos y luego se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (150 mL), salmuera (130 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=4:1-0:1) para proporcionar el

compuesto del título **D258** (7,80 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.99 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H).

Descripción D264

5 (±)-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (D264)

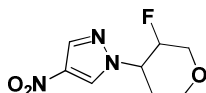


A una solución de **D263** (5.80 g, 29.5 mmol) en THF (100 mL) se agregó $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10 M, 15 mL, 150 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Se agregó una solución de NaOH (2 M, 45 mL) a 0°C por goteo seguida de H_2O_2 (30 %, 31 mL, 273 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con solución de Na_2SO_3 sat. (50 mL). El solvente se retiró y el residuo se extrajo con EA (80 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título **D264** (2,1 g, rendimiento 34 %) como un sólido amarillo.

10 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 4H), 3.50 (td, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H).

Descripción D265

15 (±)-1-(3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D265)

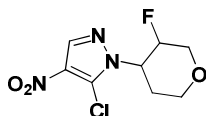


A una solución de **D264** (1.90 g, 8.86 mmol) en DCM (70 mL) se agregó DAST (15 mL, 55,5 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó al dejarla caer en una solución de NaHCO_3 sat. (200 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=2:1) para proporcionar el compuesto del título **D265** (570 mg, rendimiento 31 %) como un sólido amarillo.

20 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.91 (d, J = 48.9 Hz, 1H), 4.66-4.50 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H).

Descripción D266

25 (±)-5-cloro-1-(3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-1H-pirazol (D266)

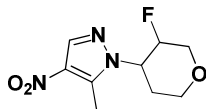


A una solución de **D265** (650 mg, 3.00 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (1.0 M, 6.5 mL, 6.5 mmol) con protección de N_2 por goteo a -70°C. La reacción se agitó a -70°C durante 2 horas. Se agregó C_2Cl_6 (3.07 g, 13.0 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a -70°C durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl sat. (5 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título **D266** (500 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H).

Descripción D267

35 (±)-1-(3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D267)

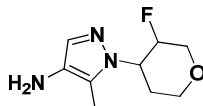


5 A una solución de **D266** (500 mg, 2.00 mmol), MeB(OH)₂ (360 mg, 6.00 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó Na₂CO₃ (636 mg, 6.00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (250 mg, 0.300 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=3:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título **D267** (330 mg, rendimiento 72%) como un sólido amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.14 (s, 1H), 4.75 (d, *J*= 60.0 Hz, 1H), 4.68-4.48 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2 H), 3.76-3.61 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H).

Descripción D268

(±)-1-(3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D268)

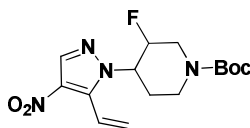


10 Una solución de **D267** (310 mg, 1.35 mmol) y Pd/C (120 mg, 10 %) en MeOH (15 mL) y THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D268** (250 mg, rendimiento 93 %) como un sólido amarillo.

15 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.14 (s, 1H), 4.81-4.43 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H).

Descripción D269

3-fluoro-4-(4-nitro-5-vinil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-(trans)-terc-butilo (D269)



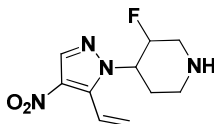
20 Una solución de **D104** (700 mg, 2.01 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (775 mg, 5.03 mmol), Na₂CO₃ (640 mg, 6.03 mmol) y PdCl₂(dppf) (180 mg, 0.22 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. EL residuo se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D269** (400 mg, 58 %) como un aceite rojo.

25 LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=2.24 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.16 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 5.80-5.97 (m, 2H), 4.82-5.06 (m, 1H), 4.42-4.65 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D270

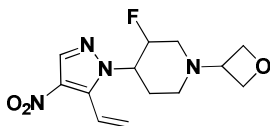
(±)-(trans)-3-fluoro-4-(4-nitro-5-vinil-1H-pirazol-1-il)piperidina (D270)



30 A una solución de **D269** (400 mg, 1.18 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 5 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se vertió en 40 mL de agua y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La capa acuosa se basificó con NaOH (ac., 2N, 10 mL) hasta pH=9 y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D270** (200 mg, rendimiento 70 %) como un aceite marrón.

35 LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=1.86 min. (LCMS condición 3)

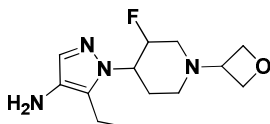
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.17 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 5.81-5.96 (m, 2H), 4.81-5.07 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.04-2.30 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H).

Descripción D271**(±)-(trans)-3-fluoro-4-(4-nitro-5-vinil-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D271)**

5 A una solución de **D270** (200 mg, 0.83 mmol) y oxetan-3-ona (150 mg, 2.08 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a temperatura ambiente en partes. Luego, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en 40 mL de solución acuosa de Na_2CO_3 saturado y se extrajo con DCM (40 mL x 3). Los extractos se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN al 30-60 %/ H_2O) para proporcionar el compuesto del título **D271** (150 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10 LCMS: 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1.94$ min. (LCMS condición 3)

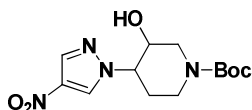
^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.18 (s, 1H), 6.84-6.94 (m, 1H), 5.79-5.95 (m, 2H), 4.98-5.22 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 5H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H).

Descripción D272**15 (±)-(trans)-5-etil-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D272)**

Una solución de **D271** (150 mg, 0.51 mmol) y Pd/C (10 %, 50 mg) en MeOH (5 mL) se agitó bajo H_2 a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título **D272** (125 mg, 0.598 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro.

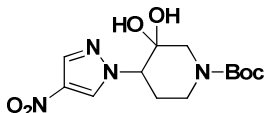
20 LCMS: 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 1.94$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.23 (s, 1H), 4.88-5.13 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 4H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Descripción D273**25 3-hidroxi-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (D273)**

30 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (8.43 g, 74.62 mmol) en DCM (500 mL) se agregó Cs_2CO_3 y *terc*-butilo 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (13.5 g, 67.84 mmol). La mezcla se agitó a 100°C. La mezcla se concentró al vacío y se vertió en agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL x 2), se secaron en Na_2SO_4 y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D273** (8,7 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco.

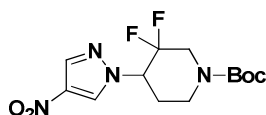
^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.99-2.65 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

35 Descripción D274**4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3-oxopiperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (D274)**

5 A una suspensión de **D273** (6.00 g, 19.2 mmol) en DCM (200 mL) se agregó DMP (10.6 g, 25.0 mmol) en partes a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en C18 (fase móvil: de 95 % de agua y 5 % de CH₃CN a 20 % de agua y 80 % de CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título **D274** (4.0 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo

Descripción D275

3,3-difluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (D275)



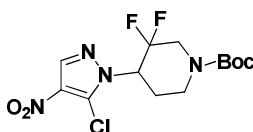
10 A una solución de **D274** (4.00 g, 12.9 mmol) en DCM (60 mL) se agregó DAST (8.31 g, 51.6 mmol) a -78°C bajo N₂. La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ sat. (50 mL) a 5°C seguido de 50 mL de agua y luego se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron en Na₂SO₄ y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=30:1-5:1) para proporcionar el compuesto del título **D275** (1,65 g, 38 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

15 LCMS: 233 [M+H-100]⁺. t_R=2.08 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.29-4.71 (m, 3H), 2.94-3.31 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Descripción D276

4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (D276)



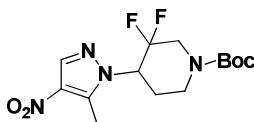
20 A una solución de **D275** (1,40 g, 4.22 mmol) en THF seco (25 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 7.6 mL, 7.6 mmol) por goteo a -78°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura y luego se agregó una solución de hexafluoroetano (2,50 g, 10.6 mmol) en THF seco (5 mL) por goteo. La reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a -78°C. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl sat. (30 mL) seguido de 50 mL de agua después de retirar el baño de hielo seco. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=30:1-5:1) para proporcionar el compuesto del título **D276** (1,13 g, 73 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

25 LCMS: 267 [M+H-100]⁺. t_R=1.77 min. (LCMS condición 3)

30 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.25 (s, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 4.17-4.42 (m, 2H), 3.34-3.55 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D277

3,3-difluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (D277)



35 A una mezcla de **D276** (750 mg, 2.05 mmol), ácido metilborónico (1.1 g, 18 mmol) en dioxano (12 mL) se agregó Pd(dppf)Cl₂ (155 mg, 0.210 mmol), seguido de Na₂CO₃ (2M, 3.1 mL, 6.2 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla durante 1 día a reflujo. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=30:1-5:1) para proporcionar el compuesto del título **D277** (480 mg, 67 % de rendimiento) como una espuma amarilla.

40

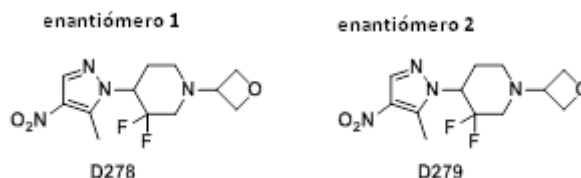
LCMS: 247 [M+H-100]⁺. t_R =1.74 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.15 (s, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 1H), 2.56-2.73 (m, 4H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D278 y D279

5 **Enantiómero 1: 3,3-difluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D278)**

Enantiómero 2: 3,3-difluoro-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D279)



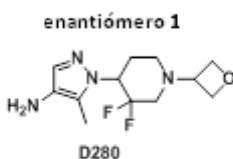
Una mezcla de **D277** (480 mg, 1.39 mmol) en HCl/dioxano (4M, 10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evaporó al vacío para proporcionar un sólido blanco (LCMS: 247 [M+H]⁺. t_R =1.79 min. (LCMS condición 3) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.90 (br s, 2H), 8.35 (s, 1H), 5.38-5.46 (m, 1H), 3.70-3.97 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 4H), 2.24-2.33 (m, 1H).) Una mezcla del intermedio (350 mg, 1.24 mmol) y oxetan-3-ona (786 mg, 10.9 mmol) en DCM (15 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó NaBH(OAc)₃ (1.18 g, 5.56 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ sat. (50 mL) y luego se extrajo con DCM (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA= 5:1-1:1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (250 mg, 66 % de rendimiento), que se separó mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **D278** (75 mg, t_R =6.627, 100 % ee) y **D279** (130 mg, t_R =7.895, 100 % ee) como una espuma blanca.

LCMS: 303 [M+H]⁺. t_R =1.82 min. (LCMS condición 3)

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.15 (s, 1H), 4.61-4.72 (m, 4H), 4.33-4.42 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H). 2.70 (s, 3H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.34 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.10-2.17 (m, 1H).

Descripción D280

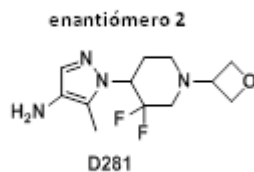
Enantiómero 1: 1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D280)



25 Una mezcla de **D278** (100 mg, 0.330 mmol) y Pd/C (10 %, 20 mg) en MeOH (5 mL) se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de H₂ (globo). La reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título **D280** como un sólido blanco (70 mg, 78 % de rendimiento).

LCMS: 273 [M+H]⁺. t_R =1.63 min. (LCMS condición 3)

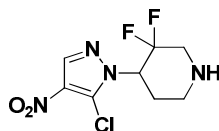
30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (s, 1H), 4.42-4.70 (m, 5H), 3.68-3.76 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H).

Descripción D281**Enantiómero 2: 1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D281)**

5 Una mezcla de **D279** (170 mg, 0.560 mmol) y Pd/C (10 %, 50 mg) en MeOH (5 mL) se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de H₂ (globo). La reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título **D281** (80 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

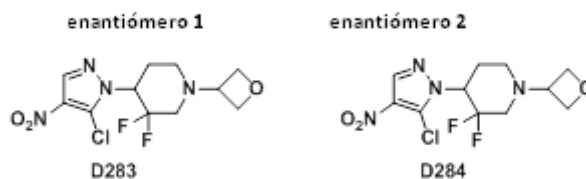
LCMS: 273 [M+H]⁺. t_R=1.63 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (s, 1H), 4.41-4.70 (m, 5H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 2H), 2.58-2.75 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.21- 2.36 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 1H).

10 **Descripción D282****(±)-4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3,3-difluoropiperidina (D282)**

15 A una solución en agitación de **D276** (750 mg, 2.05 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de HCl/dioxano (4 N, 10 mL). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar los compuestos del título **D282** (650 mg) como un sólido amarillo.

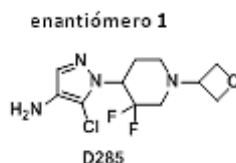
LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R=1.30 min. (LCMS condición 3)

Descripción D283 y D284**Enantiómero 1: 4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D283)****Enantiómero 2: 4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D284)**

20 En dos preparaciones separadas se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (238 mg, 1.13 mmol y 2.18 g, 10.35 mmol) a una solución en agitación de **D282** (100 mg, 0.376 mmol y 550 mg, 2.07 mmol) y oxetan-3-ona (135 mg, 1.88 mmol y 1.50 g, 20.7 mmol) en DCE (10 mL y 50 mL). Las reacciones se agitaron a temperatura ambiente (durante la noche y durante 15 horas). Las mezclas se inactivaron mediante una solución de NaHCO₃ (50 mL and 100 mL), y se extrajeron con CH₂Cl₂ (50mL x 3 y 50 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Los productos en bruto se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA = 4:1 a 1:1) para obtener el producto deseado (60 mg y 350 mg) como un sólido incoloro a amarillo. Luego, las dos preparaciones se juntaron y se separaron mediante HPLC quiral (chiralpak IA 5 um 4.6*250 mm, MeOH/EtOH: 50/50, 1.0 mL/min) para proporcionar los compuestos del título **D283** (120 mg, t_R=9.694) y **D284** (120 mg, t_R=11.664) como sólidos amarillos.

30 LCMS: 323 [M+H]⁺. t_R=1.85 min. (LCMS condición 3)

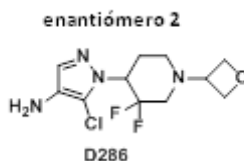
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 4.72-4.60 (m, 4H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H).

Descripción D285**Enantiómero 1: 5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D285)**

5 A una solución de **D283** (120 mg, 0.373 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó polvo de hierro (104 mg, 1.86 mmol) y NH₄ (100 mg, 1.86 mmol). La reacción se calentó hasta 45°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOH (80 mL). The combined filtrate was concentrated to give the title compound **D285** (100 mg) as red solid.

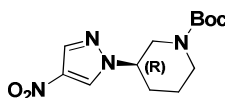
LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R = 1.57 min. (LCMS condición 3)

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.31 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 4H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H).

Descripción D286**Enantiómero 2: 5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (D286)**

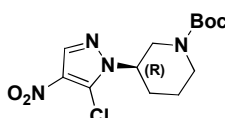
15 A una solución de **D284** (120 mg, 0.373 mmol) in EtOH (20 mL) and H₂O (20 mL) se agregó polvo de hierro (104 mg, 1.86 mmol) and NH₄Cl (100 mg, 1.86 mmol). La reacción se calentó hasta 45°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOH (80 mL). El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D286** (100 mg) como un sólido rojo.

LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R = 1.57 min. (LCMS condición 3)

Descripción D287**20 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D287)**

25 A una solución de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (4.50 g, 22.4 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (2.53 g, 22.4 mmol), PPh₃ (11.7 g, 44.8 mmol) en THF (100 mL) se agregó lentamente DIAD (9.05 g, 44.8 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H₂O (100 mL) y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=10:1) y luego cromatografía en columna en C18 para proporcionar el compuesto del título **D287** (2.67 g, 40 % de rendimiento) como un aceite rojo.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

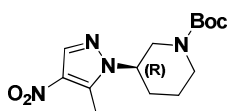
30 Descripción D288**3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D288)**

- 5 A una solución de **D287** (1.20 g, 4.05 mmol) en THF (30 mL) se agregó lentamente LiHMDS (1 M en THF, 8 mL, 8 mmol) a -70°C bajo N_2 . La reacción se agitó a -70°C durante 45 minutos y se agregó una solución de hexafluoroetano (1.80 g, 7.60 mmol) en THF (5 mL) a -78°C . La reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y luego se inactivó mediante NH_4Cl ac. (5 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D288** (1,2 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8.17 (s, 1H), 4.40-4.06 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (td, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Descripción D289

- 10 **3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (D289)**

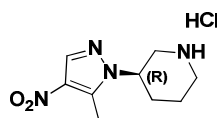


- 15 Una mezcla de **D288** (1.20 g, 3.62 mmol), ácido metilborónico (2.17 g, 36.2 mmol), Na_2CO_3 (3.84 g, 36.2 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (440 mg, 0.543 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (5 mL) se agitó durante la noche bajo N_2 a 100°C . La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D289** (900 mg, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8.09 (s, 1H), 4.27-4.03 (m, 3H), 3.15 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H).

Descripción D290

- 20 **clorhidrato de (*R*)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D290)**

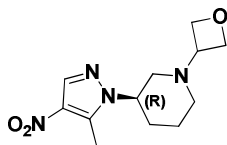


A una solución de 3N HCl/dioxano (15 mL) se agregó **D289** (900 mg, 8.98 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró para proporcionar el producto del título **D290** (700 mg, 98 %) como un sólido blanco.

- 25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (br s, 2H), 8.33 (s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.02~2.92 (m, 1H), 2.66 (s, 3 H), 2.09~1.90 (m, 4H).

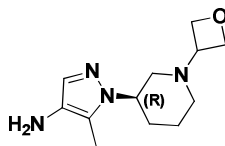
Descripción D291

- (*R*)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D291)**



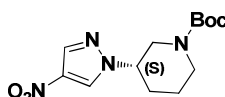
- 30 A una solución de **D290** (500 mg, 2.03 mmol) y oxetan-3-ona (1.46 g, 20.3 mmol) en DCM (30 mL) se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.16 g, 10.2 mmol) en partes. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NaHCO_3 (15 mL) y se extrajo luego con DCM (30 mL x 2). El DCM se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto del título **D291** (400 mg, rendimiento 84 %) como un sólido blanco.

- 35 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8.07 (s, 1 H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J =10.5 Hz, 1H), 2.02-1.71 (m, 5H).

Descripción D292**(R)-5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D292)**

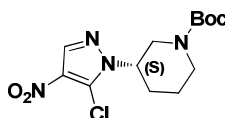
5 Una solución de **D291** (400 mg, 1.50 mmol) y Pd/C (200 mg, 10 % húmedo) en MeOH (30 mL) se agitó a 30°C bajo H₂. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D292** (300 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.15 (s, 1 H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.71 (m, 5H).

Descripción D29310 **3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D293)**

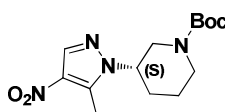
15 A una solución de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (5.00 g, 24.7 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (2.80 g, 24.7 mmol), PPh₃ (13.0 g, 49.4 mmol) en THF (100 mL) se agregó lentamente DIAD (10.0 g, 49.4 mmol) a temperatura ambiente con protección de N₂. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H₂O (100 mL) y se concentró. El residuo se extrajo con EA (100 mL x 3), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1) y cromatografía en columna ultrarrápida en C18 para proporcionar el compuesto del título **D293** como un aceite rojo (3.10 g, 42 % de rendimiento).

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Descripción D294**3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D294)**

25 A una solución de **D293** (1.20 g, 4.05 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiHDMS (1 M en THF, 8 mL, 8 mmol) lentamente a -70°C bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a esta temperatura durante 45 min. Se agregó hexacloroetano (1.80 g, 7.60 mmol) en THF (5 mL) a -78°C. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 1 hora y luego se inactivó mediante NH₄Cl ac. (5 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D294** (1,1 g, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

30 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.17 (s, 1H), 4.42-4.07 (m, 3H), 3.18 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.82 (td, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Descripción D295**3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D295)**

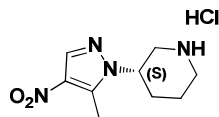
35 A una solución de **D294** (1.10 g, 3.32 mmol), ácido metilborónico (1.72 g, 33.2 mmol), Na₂CO₃ (3.50 g, 33.2 mmol) en dioxano (40 mL) y H₂O (5 mL) se agregó Pd(dppf)Cl₂ (407 mg, 0.498 mmol). La mezcla se agitó durante la noche bajo N₂ a 100°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar el

compuesto del título **D295** (830 mg, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.09 (s, 1H), 4.23-4.03 (m, 3H), 3.15 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H).

Descripción D296

5 clorhidrato de (S)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D296)

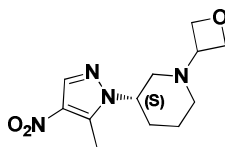


A una solución de HCl 3 N/dioxano (15 mL) se agregó **D295** (830 mg, 2.68 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título **D296** (600 mg, 91 %) como un sólido blanco.

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.39 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 4.91-4.77 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.09-1.90 (m, 4H).

Descripción D297

(S)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D297)

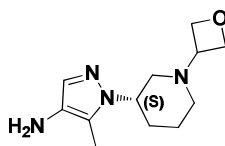


15 A una solución de **D296** (500 mg, 2.03 mmol) y oxetan-3-ona (1,46 g, 20.3 mmol) en DCM (30 mL) se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.16 g, 10.2 mmol) en partes. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaHCO_3 (15 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna (EA) para proporcionar el compuesto del título **D297** (400 mg, rendimiento 74 %) como un sólido blanco.

20 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.07 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.02-1.86 (m, 5H).

Descripción D298

(S)-5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D298)

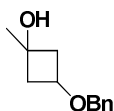


25 A una solución de **D297** 350 mg, 1.31 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó Pd/C (200 mg, 10 % húmedo). La reacción se agitó a temperatura ambiente con 1 atmósfera de H_2 durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D298** (283 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

30 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.15 (s, 1H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.73 (m, 5H).

Descripción D299

3-(benciloxi)-1-metilciclobutanol (D299)

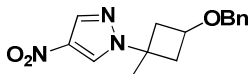


35 Se agregó bromuro de metilmagnesio (34.0 mL, 34.0 mmol) por goteo a una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (4 g, 22.70 mmol) en tolueno (40 mL) y THF (4.00 mL) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego, la

reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en C18 (TFA al 0.05 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **D299** (800 mg, 4.16 mmol, 18.33 % de rendimiento).

5 Descripción D300

1-(3-(benciloxi)-1-metilciclobutil)-4-nitro-1H-pirazol (D300)

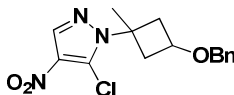


10 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (471 mg, 4.16 mmol), trifetilfosfina (2183 mg, 8.32 mmol), **D299** (800 mg, 4.16 mmol) en THF (20 mL) se agregó DIAD (1.618 mL, 8.32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 20 % en PE) para proporcionar el compuesto del título **D300**.

LCMS: 288 [M+H]⁺. t_R=3.742 min. (LCMS condición 1)

Descripción D301

1-(3-(benciloxi)-1-metilciclobutil)-5-cloro-4-nitro-1H-pirazol (D301)



15 A una solución de **D300** (1200 mg, 4.18 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiHMDS (6.26 mL, 6.26 mmol, 1M en THF) por goteo a -78°C durante 1 hora. Luego, se agregó percloroetano (1483 mg, 6.26 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 20% en PE) para proporcionar el compuesto del título **D301** (1 g, 3.11 mmol, 74.4 % de rendimiento).

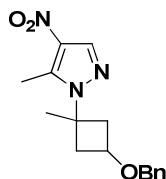
20

LCMS: 322 [M+H]⁺. t_R=4.090 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.47 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).

25 Descripción D302

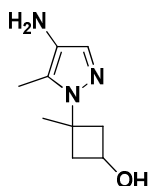
1-(3-(benciloxi)-1-metilciclobutil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (D302)



30 Una mezcla de **D301** (900 mg, 2.80 mmol), ácido metilborónico (1172 mg, 19.58 mmol), fosfato de potasio (1781 mg, 8.39 mmol) y PdCl₂(dtbpf) (182 mg, 0.280 mmol) en DMF (8 mL) y agua (2 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se agregó agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 20% en PE) para proporcionar el compuesto del título **D302** (1050 mg, 3.48 mmol).

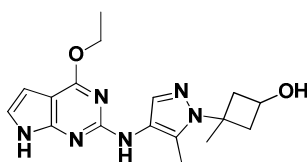
LCMS: 302 [M+H]⁺. t_R=3.87 min. (LCMS condición 1)

35

Descripción D303**3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-metilciclobutanol (D303)**

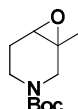
5 Una mezcla de **D302** (230. mg, 0.763 mmol) y Pd/C (81 mg, 0.076 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título **D303** (120 mg, 0.662 mmol, 87 % de rendimiento).

LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R = 3.32 min. (LCMS condición 1)

Descripción D304**3-(4-((4-etoxi-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-metilciclobutanol (D304)**

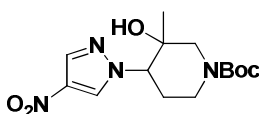
10 A una solución de **D303** (431 mg, 2.378 mmol) en isobutanol (12 mL) se agregó carbonato de potasio (986 mg, 7.13 mmol), Pd₂dba₃ (218 mg, 0.238 mmol), **D1** (470 mg, 2.378 mmol), X-phos (227 mg, 0.476 mmol). La mezcla de reacción resultante se irradió por microondas a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 30 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título **D304** (650 mg, 1.898 mmol, 80 % de rendimiento).

15 LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R = 2.25 min. (LCMS condición 1)

Descripción D305**1-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxilato de *tert*-butilo (D305)**

20 A una solución de 3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (13.5 g, 68.5 mmol) en DCM (200 mL) se agregó m-CPBA (23.6 g, 137 mmol) a 0°C durante 40 min. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una solución de Na₂CO₃ sat. (50 mL) y luego se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1-6:1) para proporcionar el compuesto del título **D305** (9.70 g, rendimiento 66 %) como un aceite amarillo.

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3.69-3.54 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.06-1.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).

Descripción D306**3-hidroxi-3-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-(trans)-*tert*-butilo (D306)**

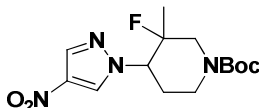
35 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5.66 g, 50.1 mmol) en DMF (500 mL) se agregó Cs₂CO₃ (29.7 g, 91.1 mmol) y **D305** (9.70 g, 45.5 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se concentró al vacío y se vertió en agua (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄ y concentraron. El producto en bruto se tituló con éter dietílico (200 mL) para

proporcionar el compuesto del título **D306** (8,1 g, rendimiento 54 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.53-4.35 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.78-3.66 (br s, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (s, 3H).

Descripción D307

5 **3-fluoro-3-metil-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-(cis)-terc-butilo (D307)**



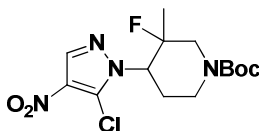
A una solución de **D306** (8.10 g, 24.8 mmol) en DCM (500 mL) se agregó DAST (12.0 g, 74.55 mmol) a -78°C bajo N_2 durante 30 min. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO_3 sat. (300 mL) a 5°C y luego se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA =8:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título **D307** (4,5 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 273 $[\text{M}+\text{H}-55]^+$. $t_R = 2.622$ min. (LCMS condición 3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.40-4.18 (m, 3H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H).

15 Descripción D308

4-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoro-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (\pm)-(cis)-terc-butilo (D308)

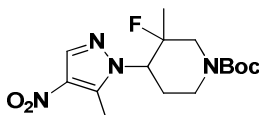


A una solución de **D307** (4,2 g, 12.8 mmol) en THF seco (100 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF, 19.2 mL, 19.2 mmol) por goteo a -78°C bajo N_2 durante 1 hora. Luego, se agregó una solución de hexafluoroetano (6.06 g, 25.6 mmol) en THF seco (5 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl sat. (100 mL), y luego se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=8:1-5:1) para proporcionar el compuesto del título **D308** (4,2 g, rendimiento 85 %) como un sólido amarillo.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H).

Descripción D309

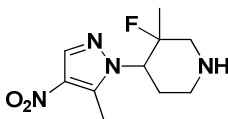
3-fluoro-3-metil-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-(cis)-terc-butilo (D309)



A una mezcla de **D308** (2.10 g, 5.8 mmol), ácido metilborónico (0.696 g, 11.6 mmol) en dioxano/ H_2O (12 mL/ 8 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.520 g, 0.580 mmol), seguido de Na_2CO_3 (1.84 g, 17.4 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó durante la noche a 100°C . Se concentró la mezcla al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=8:1-5:1) para proporcionar el compuesto del título **D309** (1,7 g, rendimiento 89%) como un sólido blanco.

LCMS: 287 $[\text{M}-55]^+$. $t_R = 2.458$ min. (LCMS condición 3)

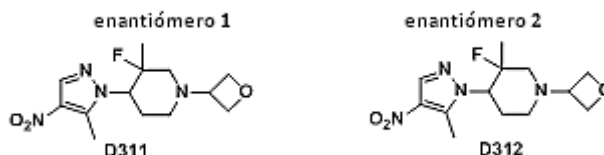
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.11 (s, 1H), 4.41-4.17 (m, 3H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 23.1$ Hz, 3H).

Descripción D310**(±)-(cis)-3-fluoro-3-metil-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (D310)**

5 A una solución de **D309** (1.00 g, 2.92 mmol) en MeOH (24 mL) se agregó HCl conc. (12 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se acidificó con Na₂CO₃ hasta pH=10. La mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3), se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D310** (700 mg, rendimiento 99 %) como un aceite amarillo.

LCMS: 243 [M+H]⁺. t_R=0.645 min. (LCMS condición 3)

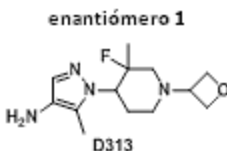
10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.11 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 23.7 Hz, 3H).

Descripción D311 y D312**Enantiómero 1: (cis)-3-fluoro-3-metil-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D311)****Enantiómero 2: (cis)-3-fluoro-3-metil-4-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-1-(oxetan-3-il)piperidina (D312)**

15 A una mezcla de **D310** (700 mg, 2.89 mmol) y oxetan-3-ona (500 mg, 6.93 mmol) en DCE (20 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (3.10 g, 14.4 mmol) en partes. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ sat. (20 mL) y luego se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=3:1-1:1) para proporcionar el racemato, que se separó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **D311** (t_R = 5.953 min, 260 mg) y **D312** (t_R = 6.759 min, 250 mg) como sólidos blancos.

20 LCMS: 299 [M+H]⁺. t_R=2.276 min. (LCMS condición 3)

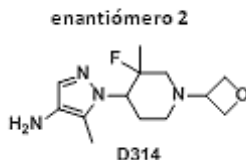
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.12 (s, 1H), 4.71-4.57 (m, 4H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 23.7 Hz, 3H).

Descripción D313**Enantiómero 1: (cis)-1-(3-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (D313)**

Una mezcla de **D311** (210 mg, 0.705 mmol) y Pd/C (10 %, 42 mg) en MeOH/THF (10 mL) se agitó durante la noche bajo atmósfera de H₂ (globo). La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D313** como un sólido blanco (189 mg, rendimiento 99 %).

30 LCMS: 269 [M+H]⁺. t_R=1.726 min. (LCMS condición 3)

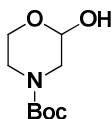
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.19 (s, 1H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.18 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 23.7 Hz, 3H).

Descripción D314**Enantiómero 2: (*cis*)-1-(3-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H* pirazol-4-amina (D314)**

5 Una mezcla de **D312** (250 mg, 0.84 mmol) y Pd/C (10 %, 50 mg) en MeOH/THF (10 mL) se agitó durante la noche bajo atmósfera de H₂ (globo). La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **D314** como un sólido blanco (240 mg, rendimiento 99 %).

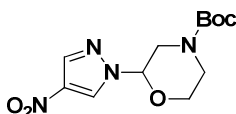
LCMS: 269 [M+H]⁺. t_R = 1.726 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.17 (s, 1H), 4.69-4.54 (m, 4H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.72-2.46 (m, 3H), 2.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 23.7 Hz, 3H).

10 **Descripción D315****2-hidroximorfolino-4-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (D315)**

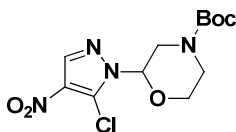
15 A la suspensión de clorhidrato de morfolin-2-ol (2.00 g, 14.3 mmol) en acetato de etilo (80 mL) se agregó (Boc)₂O (4.65 g, 21.5 mmol) y DIPEA (5.53 g, 42.9 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche bajo de N₂. Se agregó agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D315** (3.45 g) como un sólido amarillo claro.

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.91-4.87 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.2 and 5.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Descripción D316**2-(4-nitro-1*H*pirazol-1-il)morfolino-4-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (D316)**

25 A una solución de **D315** (3.27 g, 16.1 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (1.82 g, 16.1 mmol), PPh₃ (6.33 g, 24.2 mmol) en THF anhidro (65 mL) se agregó DIAD (4.89 g, 24.2 mmol) a 0°C bajo N₂. La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=12:1) y se purificó adicionalmente mediante C18 (CH₃CN al 20-40 %/H₂O) para proporcionar el compuesto del título **D316** (2.4 g, rendimiento 50 %) como un aceite blanco espeso.

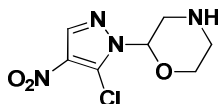
30 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D317**2-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)morfolino-4-carboxilato de (±)-terc-butilo (D317)**

5 A una solución de **D236** (474 mg, 1.59 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente LiHMDS (3,18 mL, 13 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N₂. La solución amarilla resultante se agitó por debajo de -65°C durante 1 hora. Luego, se agregó una solución de C₂Cl₆ (753 mg, 3.18 mmol) en THF (2 mL) a -65°C y la mezcla se agitó por debajo de -65°C durante 1 hora adicional. La reacción se inactivó con NH₄Cl (20 mL, sat.) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1) para proporcionar el compuesto del título **D317** (470 mg, rendimiento 89 %) como un sólido blanco.

10 LCMS: t_R = 2.04 min. (LCMS condición 3)

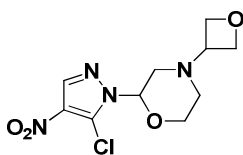
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.21 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Descripción D318**15 (±)-2-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)morfolino (D318)**

A una solución de **D317** (160 mg, 0.48 mmol) en DCM anhidro (4 mL) se agregó ZnBr₂ (216 mg, 0.96 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N₂. La reacción se inactivó con solución de Cs₂CO₃ (10 mL, pH ~ 12) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D318** (110 mg, rendimiento 100 %) como un aceite amarillo.

20 LCMS: 233 [M+H]⁺. t_R = 1.88 min. (LCMS condición 3)

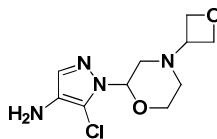
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 5.66 (dd, *J* = 5.4, 3.3 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.5 and 3.3 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H).

25 Descripción D319**(±)-2-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-4-(oxetan-3-il)morfolino (D319)**

A una solución de **D318** (110 mg, 0.48 mmol) en DCM (3 mL) y MeOH (5 mL) se agregó oxetan-3-ona (0.3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó NaBH₃CN (151 mg, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se trabajó con solución de Cs₂CO₃ (20 mL, pH ~ 12) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN al 15-40 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título **D319** (26 mg, rendimiento 19 %) como un aceite amarillo claro.

30 LCMS: 289 [M+H]⁺. t_R = 2.05 min. (LCMS condición 3)

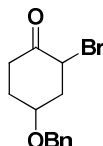
35 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.19 (s, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 4.73-4.59 (m, 4H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H).

Descripción D320**(±)-5-cloro-1-(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)-1H-pirazol-4-amina (D320)**

5 A una solución de **D319** (105 mg, 0.36 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó polvo de hierro (101 mg, 1.80 mmol) y NH₄Cl (39 mg, 0.72 mmol) en agua (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN alc10-25 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título **D320** (70 mg, rendimiento 75 %) como un aceite incoloro.

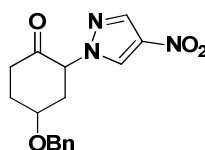
LCMS: 259 [M+H]⁺. t_R = 1.492 min. (LCMS condición 3)

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.29 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 4H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H).

Descripción D321**cis/trans-4-(benciloxi)-2-bromociclohexanona (D321)**

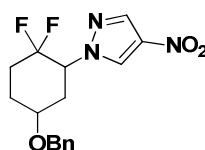
15 A una solución enfriada de 4-(benciloxi)ciclohexanono (8.4 g, 41.1 mmol) en éter dietílico (200 mL) se agregó bromuro (2.119 mL, 41.1 mmol) con enfriamiento de hielo y agua. Tras agitarse durante 1 hora, se agregó trisulfato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EA al 15-25 % en PE) para proporcionar el compuesto del título **D321** (10 g, 35.3 mmol, 86 % de rendimiento).

LCMS: 305 [M+Na]⁺. t_R = 3.537 min. (LCMS condición 1)

Descripción D322**cis/trans-4-(benciloxi)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexanona (D322)**

25 Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (4.0 g, 35.4 mmol), **D321** (10.02 g, 35.4 mmol), carbonato de potasio (9.78 g, 70.7 mmol) en DMF (70 mL) se calentó hasta 40°C durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se agregó agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 40-45 % en PE) para proporcionar el compuesto del título **D119** (7.59 g, 24.07 mmol, 68,0 % de rendimiento).

LCMS: 316 [M+H]⁺. t_R = 3.824 min. (LCMS condición 1)

Descripción D323**cis/trans-1-(5-(benciloxi)-2,2-difluorociclohexil)-4-nitro-1H-pirazol (D323)**

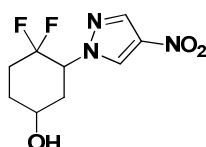
A una solución de **D322** (2,6 g, 12 mmol) en DCM (25 mL) se agregó DAST (15.90 mL, 120 mmol) por goteo a -78°C. Después de la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16

horas. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 25-30 % en PE) para proporcionar el compuesto del título **D323** (6.32 g, 18.74 mmol, 78 % de rendimiento).

LCMS: 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.824 min. (LCMS condición 1)

5 Descripción D324

cis/trans-4,4-difluoro-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (D324)



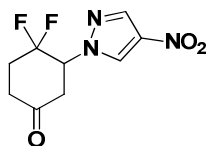
Una solución de **D323** (6.32 g, 18.74 mmol) y trifetilfosfina (11.57 g, 33.7 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se calentó hasta 100°C en un tubo sellado durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 75-85 % en PE) para proporcionar el compuesto del título **D324** (4.61 g, 99 % de rendimiento).

LCMS: 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =2.460 min. (LCMS condición 1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.17 (br. s., 1H), 2.46 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).

15 Descripción D325

(±)-4,4-difluoro-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexanona (D325)



A una solución de **D324** (1.82 g, 7.36 mmol) en DCM (50 mL) se agregó periodinana de dess-martin (6.25 g, 14.72 mmol) a 0°C y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 60-70% en PE) para proporcionar el compuesto del título **D325** (1.6 g, 6.53 mmol, 89 % de rendimiento).

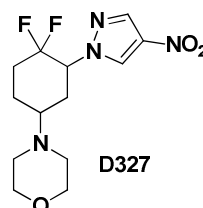
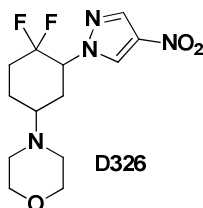
LCMS: 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.112 min. (LCMS condición 1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.45 (dt, J =6.11, 13.69 Hz, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 2H).

Descripción D326 y D327

(±)-*trans*-4-(4,4-difluoro-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)morfolino (D326)

(±)-*cis*-4-(4,4-difluoro-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)morfolino (D327)



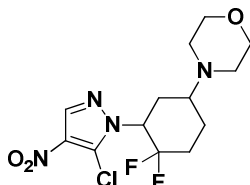
Una solución de **D325** (2.7 g, 11.01 mmol), morfolino (1.919 mL, 22.02 mmol), ácido acético (0.630 mL, 11.01 mmol) en DCE (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (4.67 g, 22.02 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 100 %) para proporcionar los compuestos del título **D326** (1.71 g, 5.41 mmol, 49.1 % de rendimiento) y **D327** (240 mg, 0.759 mmol, 6.89 % de rendimiento).

D321: LCMS: 317 [M+H]⁺. t_R = 2.011 min. (LCMS condición 1)

D322: LCMS: 317 [M+H]⁺. t_R = 1.929 min. (LCMS condición 1)

Descripción D328

(±)-*trans*-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluorociclohexil)morfolino (D328)



5

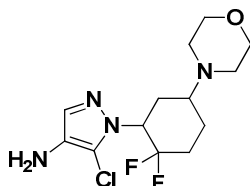
A una solución de **D326** (1.71 g, 5.41 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (8.11 mL, 8.11 mmol, 1M en THF) por goteo a -78°C durante 1 hora. Luego, se agregó percloroetano (1,920 g, 8.11 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 100 %) para proporcionar el compuesto del título **D328** (1,69 g, 4.82 mmol, 89 % de rendimiento).

10

LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R = 2.205 min. (LCMS condición 1)

Descripción D329

(±)-*trans*-5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1H-pirazol-4-amina (D329)



15

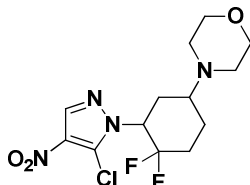
A una solución de **D328** (1.69 g, 4.82 mmol) en agua (27 mL) se agregó cloruro de amonio (1.289 g, 24.09 mmol), hierro (1.614 g, 28.9 mmol) y etanol (18.00 mL). La reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y se diluyó con DCM. La mezcla se filtró a través de celite y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y la capa orgánica combinada se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D329** (1.58 g, 4.93 mmol).

20

LCMS: 321 [M+H]⁺. t_R = 1.153 min. (LCMS condición 1)

Descripción D330

(±)-*cis*-4-(3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-4,4-difluorociclohexil)morfolino (D330)

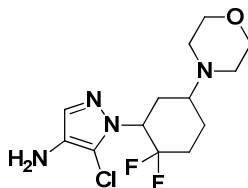


25

A una solución de **D327** (240 mg, 0.759 mmol) en THF (8 mL) se agregó LiHMDS (1,138 mL, 1.138 mmol, 1M en THF) por goteo a -78°C durante 1 hora. Luego, se agregó percloroetano (269 mg, 1.138 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl saturado (5 mL) y se extrajo con EA (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA al 55-60% en PE) para proporcionar el compuesto del título **D330** (200 mg, 0.570 mmol, 75 % de rendimiento).

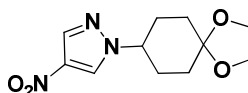
30

LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R = 2.509 min. (LCMS condición 1)

Descripción D331**(±)-*cis*-5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-amina (D331)**

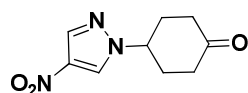
5 A una solución de **D330** (200 mg, 0.570 mmol) en agua (9 mL) se agregó cloruro de amonio (153 mg, 2.85 mmol), hierro (191 mg, 3.42 mmol) y etanol (6mL). La reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y se diluyó con DCM. La mezcla se filtró a través de celite y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y la capa orgánica combinada se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D331** (160 mg, 0.499 mmol, 87 % de rendimiento).

LCMS: 321 [M+H]⁺. t_R =1.020 min. (LCMS condición 1)

10 Descripción D332**4-nitro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]deACN-8-il)-1*H*-pirazol (D332)**

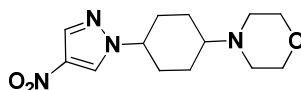
15 A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (2 g, 17.69 mmol), DIAD (6.88 mL, 35.4 mmol) y 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (3.08 g, 19.46 mmol) en THF (50 mL) se agregó Ph₃P (9.28 g, 35.4 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en EA. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D332** (4,48 g, 17.69 mmol, 100 % de rendimiento).

LCMS: 254 [M+H]⁺. t_R =2.641 min. (LCMS condición 1)

Descripción D333**20 4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexanona (D333)**

25 A una solución de **D332** (4,48 g, 17,69 mmol) en acetona (30 mL) se agregó HCl (15 mL, 17,69 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó una solución de NaHCO₃ acuoso a la mezcla hasta pH ~8.0 y luego se evaporó el solvente. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D333** (623,2 mg, 2.98 mmol, 16,84 % de rendimiento).

LCMS: 210 [M+H]⁺. t_R =2.020 min. (LCMS condición 2)

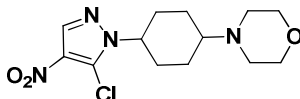
Descripción D334**30 4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexanona (D334)**

35 Una solución de **D333** (500 mg, 2.390 mmol), morfolino (416 mg, 4.78 mmol) y HOAc (5 gotas) en DCM (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (557 mg, 2.63 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 4 horas. La reacción se basificó utilizando una solución de NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH~8.0. Luego, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **D334** (402,5 mg, 1.436 mmol, 60,1 % de rendimiento).

LCMS: 281 [M+H]⁺. t_R=1.225 min. (LCMS condición 1)

Descripción D335

4-(4-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)morfolino (D335)



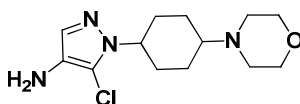
- 5 A una solución de **D334** (458 mg, 1.634 mmol) en THF (10 mL) se agregó LiHMDS (2,451 mL, 2.451 mmol) por goteo a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 1 hora a -78°C, se agregó percloroetano (580 mg, 2.451 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante otras 2 horas. Se agregó agua (15 mL) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó en sulfato anhidro y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA/PE: 0 to 40%) para proporcionar el compuesto del título **D335** (253,8 mg, 0.806 mmol, 49.4 % de rendimiento).

LCMS: 315 [M+H]⁺. t_R=1.955 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.60 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.39 (br. s., 3H), 2.20 - 1.98 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (t, *J*=13.0 Hz, 2H).

Descripción D336

- 15 **5-cloro-1-(4-morfolinociclohexil)-1H-pirazol-4-amina (D336)**

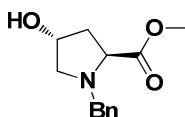


- A una solución de **D335** (253,8 mg, 0.806 mmol), hierro (270 mg, 4.84 mmol) y cloruro de amonio de (216 mg, 4.03 mmol) en etanol (10 mL) y agua (15,00 mL) se agitó a 70°C durante 19 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se y concentró para proporcionar el compuesto del título **D336** (202.1 mg, 0.710 mmol, 88 % de rendimiento).

LCMS: 285 [M+H]⁺. t_R=0.54 min. (LCMS condición 1)

Descripción D337

1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S, 4R)-metilo (D337)

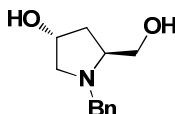


- 25 A una solución de clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S, 4R)-metilo (50.0 g, 276 mmol) y BnBr (48.0 g, 276 mmol) en DCM (500 mL) se agregó TEA (92.0 g, 911 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50°C. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D337** (40,0 g, 62 %) como un aceite incoloro.

- ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.31-7.22 (m 5H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 5H), 3.31 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H).

Descripción D338

(3R,5S)-1-bencil-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (D338)



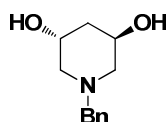
- 35 Una suspensión de LiAlH₄ (26.0 g, 680 mmol) en THF (500 mL) en baño de hielo se agregó una solución de **D337** (40.0 g, 170 mmol) en THF (240 mL) por goteo. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua cuidadosamente a 0°C y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D338** (22,0 g, 63%) como un aceite incoloro.

LCMS: 208 [M+H]⁺. t_R=1.486 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.37 (dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H)

5 Descripción D339

(3*R*, 5*R*)-1-bencilpiperidin-3,5-diol (D339)



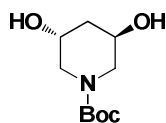
10 Se agregó anhídrido trifluoroacético (19.6 mL, 138 mmol) por goteo a una solución de **D338** (22.0 g, 106 mmol) en THF (900 mL) y luego se enfrió hasta 0°C. Después de 1 hora, se agregó TEA (66.0 mL, 476 mmol) por goteo a -78 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 20 min y luego calentó a reflujo durante 60 horas. Después de la adición de una solución de NaOH 2.5 M acuoso (900 mL), la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con EtOAc (400 mL x 3), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título **D339** (16.5 g, 75 %) como un aceite amarillo.

15 LCMS: 208 [M+H]⁺. t_R=2.052 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.34-7.26 (m, 5H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H).

Descripción D340

3,5-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*tert*-butilo (D340)



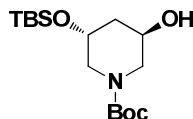
20 A una solución de **D339** (9.00 g, 43.0 mmol) y (Boc)₂O (12.2 g, 56.5 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó Pd/C (10 %, 200 mg) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante la noche en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA = 1:1 a 0:1) para dar el compuesto del título **D340** como un sólido blanco (9.00 g, 95 %).

25 LCMS: 118 [M+H-100]⁺. t_R=1.858 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.08-4.05 (m, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H).

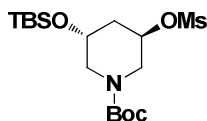
Descripción D341

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*tert*-butilo (D341)



30 A una solución de **D340** (9.00 g, 41.5 mmol) y imidazol (14.1 g, 207 mmol) en DCM (500 mL) se agregó TBSCl (18.7 g, 124 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 55°C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE) para proporcionar el intermedio como un aceite incoloro, que se disolvió en DCM (200 mL) y se trató con TBAF (1.0 M en THF, 40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se vertió en agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=8:1) para dar el compuesto del título **D341** como un aceite incoloro (5.0 g, 40 %).

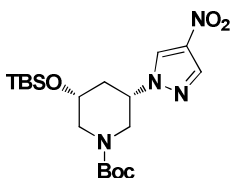
35 LCMS: 232 [M+H-100]⁺. t_R=3.319 min. (LCMS condición 3)

Descripción D342**3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1- carboxilato de (3*R*,5*R*)-*tert*-butilo (D342)**

- 5 A una solución de **D341** (2.12 g, 6.3 mmol) y TEA (3.2 g, 31.7 mmol) en DCM (60 mL) se agregó MsCl (1.45 g, 12.7 mmol) por goteo a 0°C bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl (1 N, 50 mL) y agua (50 mL). Luego, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título **D342** (2,2 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 310 [M+H-100]⁺. t_R=3.265 min. (LCMS condición 3)

- 10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.94 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.09 (br s, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

Descripción D343**3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1- carboxilato de (3*R*,5*S*)-*tert*-butilo (D343)**

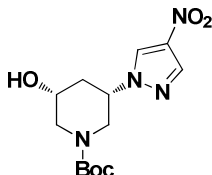
- 15 A una solución de **D342** (2.6 g, 6.3 mmol) y 4-nitro-1*H*-pirazol (10.0 g, 88.0 mmol) en DMF (30 mL) se agregó Cs₂CO₃ (8.50 g, 26.0 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1-8:1) para proporcionar el compuesto del título **D343** (1,1 g, 41% de rendimiento) como un aceite incoloro.

- 20 LCMS: 371 [M+H-56]⁺. t_R=2.245 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.31 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.28 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

Descripción D344

- 25 **3-hidroxi-5-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*tert*-butilo (D344)**

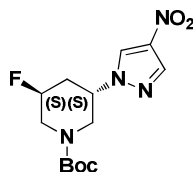


- 30 A una solución de **D343** (1,37 g, 3,21 mmol) en THF (25 mL) se le agregó TBAF (1,01 g, 3,86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D344** (1,0 g, 100 % de rendimiento).

LCMS: 257 [M+H-56]⁺. t_R=1.52 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

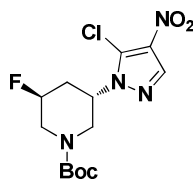
35

Descripción D345**3-fluoro-5-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3S,5S)-terc-butilo (D345)**

5 A una solución de **D344** (1.06 g, 3.40 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DAST (1.09 g, 6.80 mmol) por goteo bajo atmósfera de N₂ a -78°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en 150 mL de NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA = 8:1-6:1-4/1) para proporcionar el compuesto del título **D345** (500 mg, 50 % de rendimiento).

10 LCMS: 259 [M+H-56]⁺. t_R=1.86 min. (LCMS condición 3)

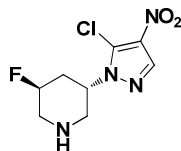
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D346**5-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,3S)-terc-butilo (D346)**

15 A una solución de **D345** (500 mg, 1.59 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiHDMS (1 M en THF, 3,18 mL, 3.18mmol) por goteo a -78°C bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Luego se agregó C₂Cl₆ (754 mg, 3.18 mmol) en THF (2 mL) por goteo y la mezcla se agitó a -78°C durante 40 min. Se agregó NH₄Cl saturado acuoso (20 mL) y la mezcla se concentró. EL residuo se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3).
 20 Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN al 0-100%/H₂O) para proporcionar el producto del título **D346** (440 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: 293 [M+H-56]⁺. t_R=1.80 min. (LCMS condición 3)

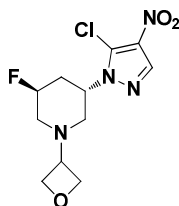
25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.20 (s, 1H), 4.72-4.54 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Descripción D347**(3S,5S)-3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5-fluoropiperidina (D347)**

30 A una solución de **D346** (190 mg, 0.546 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó HCl/dioxano (7 mL, 4 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL x 2) y los extractos se secaron en Na₂SO₄, y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del título **D347** (135 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 249 [M+H]⁺. t_R=0.48 min. (LCMS condición 3)

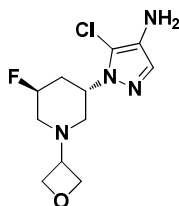
35 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.19 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H).

Descripción D348**(3S,5S)-3-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D348)**

5 A una solución de **D347** (135 mg, 0.54mmol) y oxetan-3-ona (148 mg, 2.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (536 mg, 2.57 mmol) en partes a temperatura ambiente. Después de la adición, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en Na₂CO₃ saturado acuoso (40 mL) y se extrajo con EtOAc (45 mLx 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=4:1) para proporcionar el compuesto del título **D348** (110 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco.

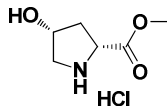
10 LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.38 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.18 (s, 1H), 4.91-4.80 (m, 0.5H), 4.73-4.54 (m, 4.5H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H).

Descripción D349**5-cloro-1-((3S,5S)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (D349)**

15 A una solución de **D348** (110 mg, 0.361) en EtOH/H₂O (8 mL/ 8 mL) se agregó polvo de hierro (80 mg, 1,44 mmol) y NH₄ Cl (76 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó luego a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 5-100%) para proporcionar el compuesto del título **D349** (60 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

20 LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=0.54 min. (LCMS condición 3)

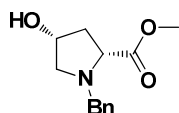
Descripción D350**clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (D350)**

25 A una suspensión de ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (100 g, 0.763 mol) en MeOH (1 L) se agregó SOCl₂ (115 g, 0.966 mol) lentamente a 10°C. Luego, la reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a alto vacío. El residuo se lavó con éter, se filtró para proporcionar el compuesto del título **D350** (138 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 146 [M+H]⁺. t_R=0.366 min. (LCMS condición 3)

Descripción D351

30 **1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato (2R,4R)-metilo (D351)**

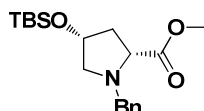


A una suspensión de **D350** (128 g, 0.707 mol), trietilamina (236 g, 2.34 mol) en DCM (1.1 L) se agregó BnBr (121 g, 0.708 mol) lentamente. La reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró a alto vacío, luego se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título **D351** (140 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.31-7.22 (m, 5H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 9.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H)

Descripción D352

1-bencil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2*R*,4*R*)-metilo (D352)



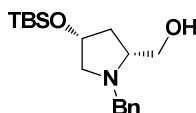
- 10 A una solución de **D351** (30.0 g, 128 mmol) e imidazol (26.4 g, 383 mmol) en DCM (250 mL) se agregó TBSCl (28.5 g, 191 mmol) por goteo a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Luego se inactivó la reacción con solución saturada de NH₄Cl (250 mL) y se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a alto vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=50:1-8:1) para proporcionar el compuesto del título **D352** (42,9 g, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

LCMS: 350 [M+H]⁺. t_R = 3.072 min. (LCMS condición 3)

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.32-7.21 (m, 5H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

Descripción D353

((2*R*,4*R*)-1-bencil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-il)metanol (D353)

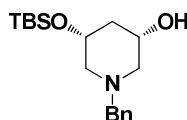


- 25 A una solución de **D352** (22,8 g, 65,2 mmol) en THF (340 mL) se agregó LiBH₄ (2,20 g, 100 mmol) en partes pequeñas a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (200 mL). Luego, la mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a alto vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D353** (12,6 g, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro.

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

Descripción D354

(3*S*,5*R*)-1-bencil-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol (D354)

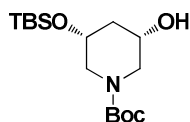


- 35 A una solución de **D353** (16,0 g, 49,8 mmol) en THF (415 mL) se agregó anhídrido trifluoroacético (20,9 g, 99,7 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta -70°C y se agregó trietilamina (22.7 g, 224 mmol) por goteo. La reacción se agitó a -70°C durante 0,5 horas y luego a reflujo durante 3 días. Se agregó una solución de NaOH (4 M, 300 mL) y la reacción se agregó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró a alto vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a alto vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA=10:1-3:1) para proporcionar el compuesto del título **D354** (16,0 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.96 (br s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 21.6$ Hz, 1H), 2.70-2.32 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

Descripción D355

5 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*tert*-butilo (D355)

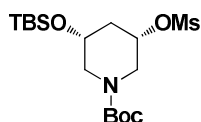


A una mezcla de **D354** (16.0 g, 49.8 mmol) y (Boc)₂O (14.0 g, 64.8 mmol) en EtOH (114 mL) se agregó Pd/C (10 %, 2.00 g) bajo atmósfera de N₂. Luego, la reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA=5:1) para proporcionar el compuesto del título **D355** (15,1 g, 92 %) como un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.01-3.76 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)

Descripción D356

15 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*tert*-butilo (D356)

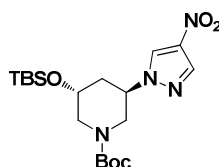


A una solución de **D355** (5.00 g, 15.1 mmol), trietilamina (7.60 g, 75.4 mmol) en DCM (67 mL) se agregó MsCl (3.50 g, 30.0 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con HCl 1 M (200 mL x 2), salmuera, se concentró para proporcionar el compuesto del título **D356** (6.2 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 4.59-4.49 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

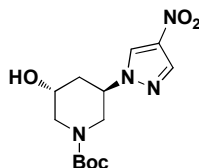
Descripción D357

25 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*tert*-butilo (D357)



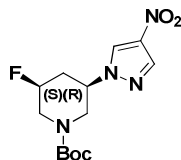
A una solución de **D356** (6.17 g, 15.0 mmol) y 4-nitro-1*H*-pirazol (3.40 g, 30.0 mmol) en DMF (82 mL) se agregó Cs₂CO₃ (20.2 g, 61.8 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (400 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA=10:1-8:1) para proporcionar el compuesto del título **D357** (3,8 g, 59 %) como un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.36-4.12 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.44-3.22 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

Descripción D358**3-hidroxi-5-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3R,5R)-terc-butilo (D358)**

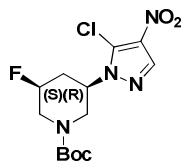
5 A una solución de **D357** (3,7 g, 8,7 mmol) en THF (68 mL) se agregó una solución de TBAF (1,0 M en THF, 10,4 mL, 10,4 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL), salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D358** (2,7 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

10 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), , 1.46 (s, 9H).

Descripción D359**3-fluoro-5-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (3S,5R)-terc-butilo (D359)**

15 A una solución de **D358** (2.8 g, 9.0 mmol) en DCM (53 mL) se agregó DAST (3.60 g, 22.4 mmol) por goteo bajo atmósfera de N₂ a -70°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en 200 mL de NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con DCM (200 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=10:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título **D359** (250 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco.

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.02-4.86 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

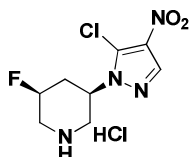
Descripción D360**5-(5-cloro-4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,3R)-terc-butilo (D360)**

25 A una mezcla de **D359** (600 mg, 1.91 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiHDMS (3.82 mL, 3.82 mmol, 1M en THF) por gota a gota a -78°C bajo atmósfera de N₂. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Luego, se agregó C₂Cl₆ (900 mg, 3.18 mmol) en 2 mL de THF por goteo y la mezcla se agitó a -78°C durante 40 min. Se agregó NH₄Cl saturado acuoso (10 mL) a -78°C y la mezcla se concentró. EL residuo se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=13:1) para proporcionar el compuesto del título **D360** (510 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

30 LCMS: 294 [M+H-55]⁺. *t_R* = 2.09 min. (LCMS condición 3)

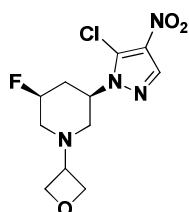
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.18 (s, 1H), 5.14-4.89 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 2H), 3.26-2.97 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

35

Descripción D361**clorhidrato de (3*R*,5*S*)-3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-5-fluoropiperidina (D361)**

5 A una solución de **D360** (510 mg, 0.546 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó HCl/dioxano (5 mL, 4 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título **D361** (363 mg) como un sólido amarillo.

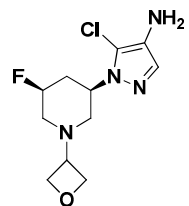
LCMS: 249 [M+H]⁺. t_R=0.48 min. (LCMS condición 3)

Descripción D362**(3*R*,5*S*)-3-(5-cloro-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidina (D362)**

10 A una solución de **D361** (363 mg, 1.45 mmol) y oxetan-3-ona (528 mg, 7.30 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (1.84 g, 8.70 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en 20 ml de Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con DCM (30 mL x 2). Los extractos se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar el compuesto del título **D362** (350 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.63 min. (LCMS condición 3)

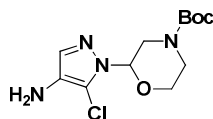
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.17 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.71-4.57 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.51-2.16 (m, 4H).

Descripción D363**5-cloro-1-((3*R*,5*S*)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (D363)**

25 A una solución de **D362** (350 mg, 0.361) en EtOH/H₂O (5 mL/ 5 mL) se agregó polvo de hierro (322 mg, 5.76 mmol) y NH₄ Cl (305 mg, 5.76 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 5-30%) para proporcionar el compuesto del título **D363** (230 mg, 73 %) como un aceite incoloro.

LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=0.70 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.22 (s, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.81-4.61 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.43-2.10 (m, 4H).

Descripción D364**2-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)morfolino-4-carboxilato de (±)-terc-butilo (D364)**

5 A una solución de **D317** (1,0 g, 3.0 mmol) en EtOH (35 mL) se agregó polvo de hierro (840 mg, 15,0 mmol) y NH₄ (321 mg, 60 mmol) en agua (35 mL). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Al residuo se agregó acetato de etilo (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN al 25-40 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título **D364** (650 mg, rendimiento 72 %) como un aceite amarillo.

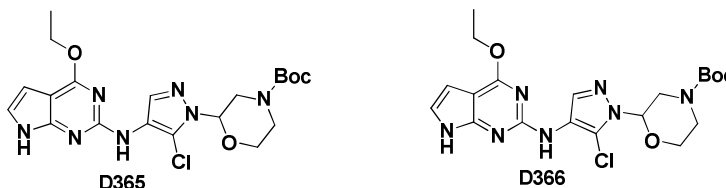
10 LCMS: 303 [M+H]⁺. t_R = 2.15 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.30 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.94 (br s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Descripción D365 y D366

15 **Enantiómero 1: 2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (D365)**

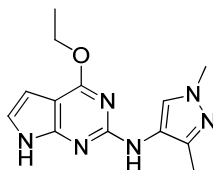
Enantiómero 2: 2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (D366)



20 A una solución de **D364** (650 mg, 2.15 mmol) en dioxano (90 mL) se agregó **D1** (1.06 g, 5.38 mmol), Pd₂(dba)₃ (394 mg, 0.43 mmol), X-phos (409 mg, 0.86 mmol) y K₂CO₃ (890 mg, 6.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C bajo N₂. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN al 35-50 %/H₂O) y se separó adicionalmente mediante HPLC quiral (chiralpak IC 5 um 4.6* 250 mm, fase: Hex: EtOH = 60: 40, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T= 30°C) para proporcionar los compuestos del título **D365** (182 mg, rendimiento 46 %, t_R = 6.84 min, 100 % ee) y **D366** (185 mg, rendimiento 46 %, t_R = 12.48 min, 100 % ee) como sólidos blancos.

25 LCMS: 464 [M+H]⁺. t_R = 2.63 min. (LCMS condición 3)

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 3.6 and 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.6 and 2.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.2 and 2.4 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.96-3.73 (m, 3H), 3.16 (*J* = 12.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 1**N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E1)**

35 Una solución de *N*-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D3) (100 mg, 0.234 mmol) e hidróxido de sodio (0.586 mL, 1.172 mmol) en isopropanol (10 mL) se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. EL residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto

en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E1** (12 mg, 0.042 mmol, 18,12 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

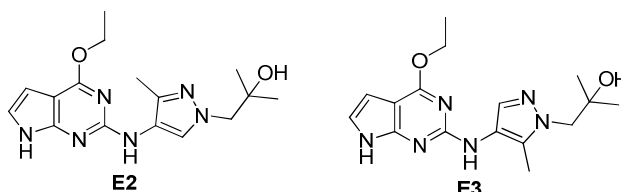
LCMS: 273.1 [M+H]⁺. *t_R*=1.10 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8.66 - 9.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 2 y 3

1-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E2)

1-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E3)



10 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (200 mg, 1.012 mmol), una mezcla de 1-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol y 1-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (206 mg, 1.214 mmol), Pd₂(dba)₃ (46.3 mg, 0.051 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) (58.6 mg, 0.101 mmol) y carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol) en 2-butanol (2.0 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3).
15 La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para obtener una mezcla, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AY-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 40; CO₂ Velocidad de flujo 2.4; Velocidad de flujo del cosolvente 0.6; % de Cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 31; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E2** (30 mg, 0.086 mmol, 8.53 % de rendimiento) y **E3** (20 mg, 0.058 mmol, 5.76 % de rendimiento) como sólidos grises. La estructura de E3 se determinó mediante efecto de NOE entre el grupo metilo en la posición 5 del pirazol (CH₃, 2.23 ppm) y el grupo metileno en la posición N1 del pirazol (CH₂, 3.96 ppm).

E2: LCMS: 331.1[M+H]⁺, *t_R*=1.09 min. (LCMS condición 2)

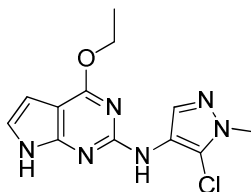
25 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

E3: LCMS: 331.1 [M+H]⁺, *t_R*=1.31 min. (LCMS condición 2)

30 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 2H), 3.96, (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

Ejemplo 4

N-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E4)



35 Una solución de N-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D4) (50 mg, 0.112 mmol) e hidróxido de sodio (1 mL, 2.0 mmol, 2 M en agua) en metanol (3 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E4** (19 mg, 0.065 mmol, 58,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

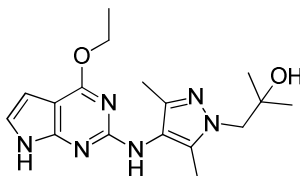
LCMS: 293 [M+H]⁺. *t_R* =1.278 min. (LCMS condición 2)

40 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.82 - 8.01 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* =

7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 5

1-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol(E5)



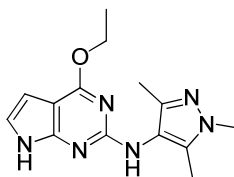
5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (150 mg, 0.759 mmol), 1-(4-amino-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (D6) (167 mg, 0.911 mmol), Pd₂(dba)₃ (35.4 mg, 0.039 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (44.4 mg, 0.077 mmol) y carbonato de potasio (319 mg, 2.307 mmol) en 2-butanol (2.0 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **E5** (121 mg, 0.351 mmol, 46.3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 344,9 [M+H]⁺. $t_R = 1.16$ min. (LCMS condición 2)

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.08 (s, 6H).

15 Ejemplo 6

4-etoxi-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-amina(E6)



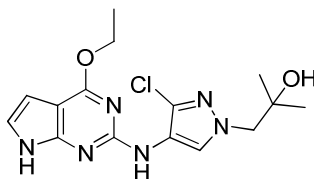
20 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1)(150 mg, 0.759 mmol), 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D8) (114 mg, 0.911 mmol), Pd₂(dba)₃ (35.4 mg, 0.039 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (44.4 mg, 0.077 mmol) y carbonato de potasio (319 mg, 2.307 mmol) en 2-butanol (3.0 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **E6** (65 mg, 0.227 mmol, 29.9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 LCMS: 286,9 [M+H]⁺. $t_R = 1.13$ min. (LCMS condición 2)

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 7

1-(3-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E7)



30 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (60 mg, 0.304 mmol), 1-(4-amino-3-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (que se puede preparar según D11) (60 mg, 0.316 mmol), Pd₂(dba)₃ (13.90 mg, 0.015 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (17.57 mg, 0.030 mmol) y carbonato de potasio (126 mg, 0.911 mmol) en 2-butanol (3.0 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

35

(DCM: MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **E7** (2,6 mg, 6.80 μ mol, 2.241 % de rendimiento) como un sólido blanco.

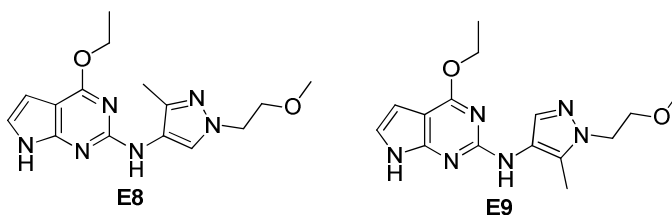
LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R =1.635 min. (LCMS condición 2)

5 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.33 - 8.55 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.57 (br. s., 1H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H).

Ejemplo 8 y 9

4-etoxi-*N*-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E8)

4-etoxi-*N*-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E9)



10 Una solución de la mezcla de 4-etoxi-*N*-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D12) y 4-etoxi-*N*-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D13) (300 mg, 0.191 mmol), hidróxido de sodio (3 mL, 6.00 mmol, 2M en agua) en metanol (15 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se agregó NaHCO₃ saturado hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar los compuestos del título **E8** (100 mg, 0.316 mmol, 70.8 % de rendimiento) y **E9** (25 mg, 0.079 mmol, 17.71 % de rendimiento) como sólidos blancos.

E8: LCMS: 316.9 [M+H]⁺. t_R =1.26 min. (LCMS condición 2)

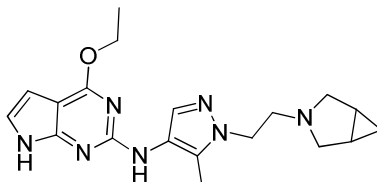
20 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.69 (br. s., 1H), 7.85 (s, 1H), 6.50 - 6.64 (m, 1H), 6.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.39 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

E9: LCMS: 316.9 [M+H]⁺. t_R =1.25 min. (LCMS condición 2)

25 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 10.05 - 10.33 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 10

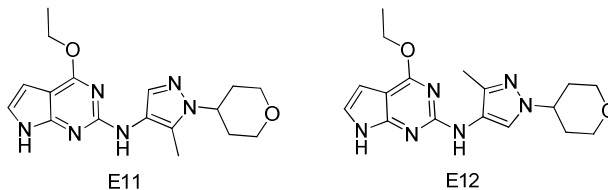
***N*-(1-(2-(3-aza-biciclo-[3.1.0]hexan-3-il)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E10)**



30 Una solución de *N*-(1-(2-(3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-il)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D18) (150 mg, 0.288 mmol) e hidróxido de sodio (0.431 mL, 0.863 mmol, 2 M en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. El producto se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E10** (40mg, 0.109 mmol, 37,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

35 LCMS: 368 [M+H]⁺. t_R =1.233 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 - 11.25 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.78 (m, 2H), 2.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.27 - 1.47 (m, 5H), 0.53 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 0.28 (td, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H).

Ejemplo 11 y 12**4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E11)****4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E12)**

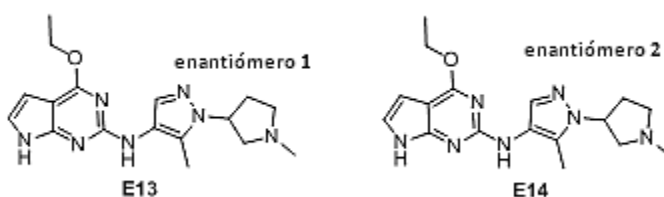
- 5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (90 mg, 0.455 mmol), una mezcla de 5-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina and 3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (41.3 mg, 0.228 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (41.7 mg, 0.046 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) y carbonato de potasio (189 mg, 1.366 mmol) en 2-butanol (3.0 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se lavó con agua y luego solución de NaHCO₃ saturado. Luego, la capa orgánica resultante se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título **E11** (16 mg, 0.047 mmol, 10,26 % de rendimiento) y **E12** (40 mg, 0.117 mmol, 25.7 % de rendimiento) como sólidos marrones.

E11: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.478 min. (LCMS condición 2)

- 15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.94 - 11.33 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.20 - 4.39 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.76 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 2H), 1.35 (t, 3H).

E12: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.121 min. (LCMS condición 2)

- 20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.23 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.74 - 7.02 (m, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 4.05 (m, 2H), 3.45 (td, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 2.02 (m, 4H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 13 y 14**Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E13)****Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E14)**

- 25 A una solución de (±)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D19) (240 mg, 0.484 mmol) e hidróxido de sodio (3 mL, 6.00 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se agregó NaHCO₃ saturado hasta pH=8. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=8:1) para proporcionar el producto racémico, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 39,8; CO₂ Velocidad de flujo 1.95; Velocidad de flujo del cosolvente 1.05; % de Cosolvente 35; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E13** (30 mg, 0.088 mmol, 18.15 % de rendimiento) y **E14** (30 mg, 0.088 mmol, 18.15 % de rendimiento) como sólidos blancos.

E13: LCMS: 342 [M+H]⁺. t_R = 1.244 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 3.2 min. (Condiciones: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó

5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.63 - 6.96 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.96 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.26 - 2.31 (m, 2H), 2.13 - 2.26 (m, 5H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

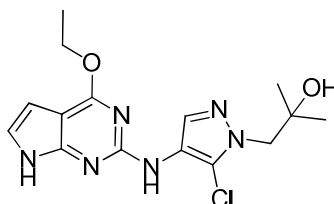
E14: LCMS: 342 [M+H]⁺. t_R = 1.237 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 4.9 min. (Condiciones: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó

10 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.74 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 - 2.26 (m, 5H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 15

1-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E15)



15 Una solución de 1-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (que se puede preparar según D20) (40 mg, 0.079 mmol) e hidróxido de sodio (1 mL, 2.000 mmol, 2 M en agua) en metanol (3 mL) se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E15** (9 mg, 0.026 mmol, 32,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

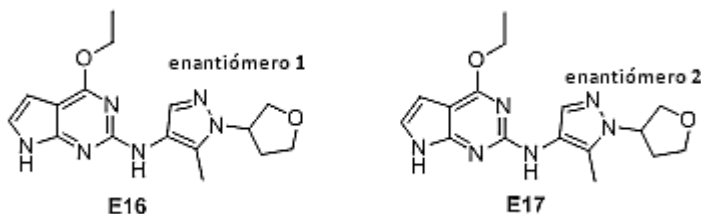
LCMS: 352 [M+H]⁺. t_R = 1.62min. (LCMS condición 2)

20 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.13 - 6.37 (m, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H).

Ejemplo 16 y 17

25 **Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E16)**

Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E17)



30 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (49 mg, 0.248 mmol), 5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (49.8 mg, 0.298 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT, WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (11.35 mg, 0.012 mmol), carbonato de potasio (103 mg, 0.744 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)-bis(difenilfosfina) (11.82 mg, 0.025 mmol) en 2-butanol (5 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se lavó con agua y luego NaHCO₃ saturado. Luego, la fase orgánica resultante se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC quiral

35 (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 39,8; CO₂ Velocidad de flujo 2.4; Velocidad de flujo del cosolvente 0.6; % de Cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E16** (18 mg, 24.56 % de rendimiento) y **E17** (10 mg, 15.43 % de rendimiento) como sólidos

blancos.

E16: LCMS: 329 [M+H]⁺. t_R = 1.267 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 2.85 min. (Condiciones: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %) La estereoquímica absoluta no se determinó

- 5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 - 11.29 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.88 - 5.00 (m, 1H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 4.13 (m, 2H), 3.68 - 3.90 (m, 2H), 2.23 - 2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

E17: LCMS: 329 [M+H]⁺. t_R = 1.255 min. (LCMS condición 2)

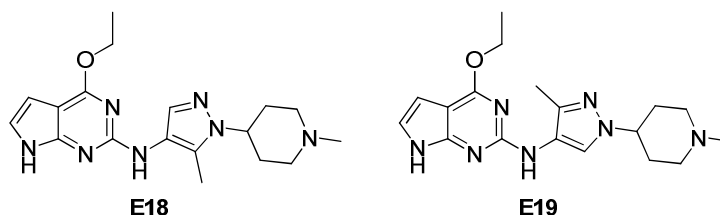
- 10 HPLC quiral: t_R = 4.28 min. (Condiciones: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %) se desconoce la estereoquímica absoluta

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 6.00 - 6.34 (m, 1H), 4.89 - 5.05 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 - 4.10 (m, 2H), 3.66 - 3.89 (m, 2H), 2.29 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

Ejemplo 18 y 19

- 15 **4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E18)**

4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E19)



- 20 Una solución de una mezcla de 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D21) y 4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D22) (260 mg, 0.510 mmol), hidróxido de sodio (0.510 mL, 1.020 mmol, 2 M en agua) en THF (5 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 mL) y se extrajo con agua (3 x 30 mL). La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título **E18** (16 mg, 0.045 mmol, 8,82 % de rendimiento) y **E19** (5 mg, 0.014 mmol, 2.76 % de rendimiento) como sólidos blancos.

- 25 **E18:** LCMS: 356,3 [M+H]⁺. t_R = 1.10 min. (LCMS condición 2)

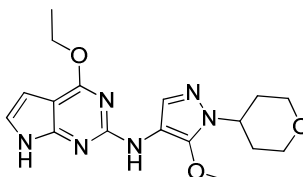
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.12 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 - 4.14 (m, 1H), 2.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 2.18 (m, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

E19: LCMS: 356,2 [M+H]⁺. t_R = 1.27 min. (LCMS condición 2)

- 30 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.16 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.10 - 2.44 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 20

4-etoxi-*N*-(5-metoxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E20)



- 35 Una solución de 4-etoxi-*N*-(5-metoxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D25) (40 mg, 0.078 mmol) e hidróxido de sodio (1 mL, 2.000 mmol, 2M en agua) en metanol (3 mL) se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el

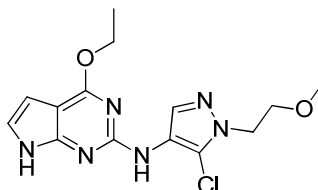
compuesto del título **E20** (4 mg, 10.83 μ mol, 13,87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 359 [M+H]⁺. t_R = 1.587 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.47 - 8.87 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (m., 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (tt, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 2H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 21

***N*-(5-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E21)**



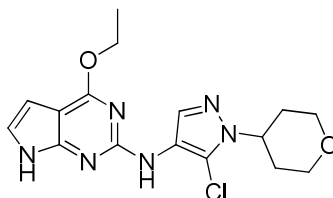
Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (120 mg, 0.607 mmol), 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-amina (128 mg, 0.729 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (27.8 mg, 0.030 mmol), carbonato de potasio (168 mg, 1.214 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(dfenilfosfina) (35.1 mg, 0.061 mmol) en 2-butanol (3 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 70 min. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (50 mL) y se extrajo con agua (30 mL). La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E21** (50 mg, 0.148 mmol, 24.45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 337[M+H]⁺. t_R = 1.37 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.40 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 3.4, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.4, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 22

***N*-(5-cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E22)**



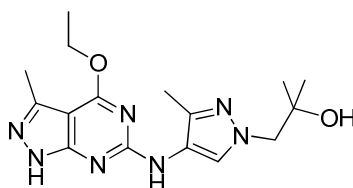
Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (70 mg, 0.354 mmol), 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol (79 mg, 0.390 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (32.4 mg, 0.035 mmol), carbonato de potasio (147 mg, 1.063 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(dfenilfosfina) (30.7 mg, 0.053 mmol) en 2-butanol (1 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución de NaHCO₃ y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E22** (15 mg, 0.041 mmol, 11,67 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 343[M+H]⁺. t_R = 1.121 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.29 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.60 (m, 3H), 3.98 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.92 - 2.12 (m, 2H), 1.83 (dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 1.35 (t, 3H).

Ejemplo 23

1-(4-((4-etoxi-3-metil-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-il)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E23)



Una solución de 6-cloro-4-etoxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D28)(200 mg, 0.941 mmol), propan-2-ol de 1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilo (159 mg, 0.941 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (60.3 mg, 0.066 mmol), dicitohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-yl)fosfina (62.8 mg, 0.132 mmol) y carbonato de potasio (390 mg, 2.82 mmol) en 2-butanol (15 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró, y luego se purificó mediante biotage con columna de fase inversa (NH₄OH al 0.1 % en agua/acetonitrilo) para proporcionar la mezcla, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AS-H (4.6*250 mm, 5 um); Temperatura de la columna 40.4; CO₂ Velocidad de flujo 2.25; Velocidad de flujo del cosolvente 0.45; % de Cosolvente 15; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar el compuesto del título **E23** (17 mg, 0.049 mmol, 31.5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

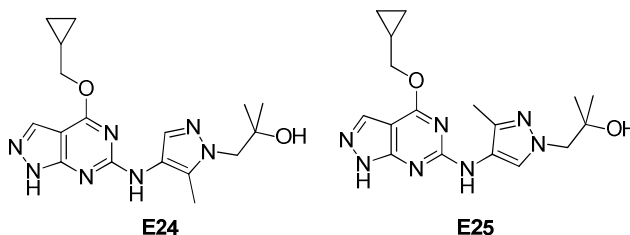
LCMS: 346[M+H]⁺. t_R = 1.04 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (br. s., 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).

Ejemplo 24 y 25

1-(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E24)

1-(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (E25)



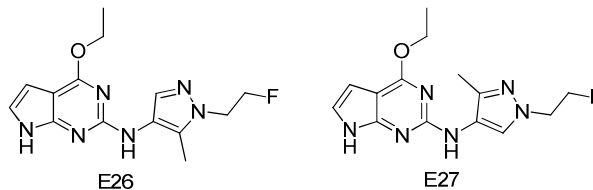
Una solución de 6-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D29)(200 mg, 0.890 mmol), una mezcla de 1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, 1-(4-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (151 mg, 0.890 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (40.8 mg, 0.045 mmol), dicitohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (42.4 mg, 0.089 mmol) y carbonato de potasio (369 mg, 2.67 mmol) en 2-butanol (24 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró, se purificó mediante biotage con columna de fase inversa (NH₄OH al 0.1 % en agua/acetonitrilo) para proporcionar una mezcla, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna OZ-H (4.6*250 mm, 5 um); Temperatura de la columna 39; CO₂ Velocidad de flujo 2.1; Velocidad de flujo del cosolvente 0.9; % de Cosolvente 30; Contrapresión 119; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E24** (25 mg, 35.6 %) y **E25** (38 mg, 50.4 %) como sólidos blancos.

E24: LCMS: 358[M+H]⁺. t_R = 1.07 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.21 (s, 7H), 0.58 - 0.72 (m, 2H), 0.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H).

E25: LCMS: 358[M+H]⁺. t_R = 1.06 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 4.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.27 - 1.45 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 0.59 - 0.75 (m, 2H), 0.39 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H).

Ejemplo 26 y 27**4-etoxi-*N*-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E26)****4-etoxi-*N*-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E27)**

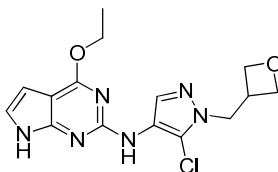
- 5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (200 mg, 1.012 mmol), una mezcla de 1-(2-fluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D32) y 1-(2-fluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-amina que se puede preparar según D33) (200 mg, 0.838 mmol), Pd₂(dba)₃ (46.3 mg, 0.051 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) y carbonato de potasio (280 mg, 2.024 mmol) en 2-butanol (10 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 2 horas. Luego, se agregó agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:3) y se purificó adicionalmente mediante Biotage (NH₄OH 2 M en Metanol; columna Biotage 40+M) para proporcionar el compuesto del título **E26** (35 mg, 0.115 mmol, 11.36 % de rendimiento) y **E27** (100 mg, 0.329 mmol, 32.5 % de rendimiento) como sólidos blancos.

15 **E26**: LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R = 1.263 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.70 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 6.44 - 6.58 (m, 1H), 6.28 - 6.40 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.76 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

E27: LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R = 1.274 min. (LCMS condición 2)

- 20 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.98 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 3H), 1.46 (t, 3H).

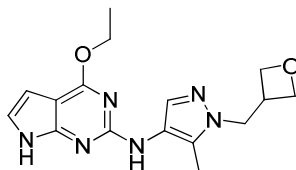
Ejemplo 28***N*-(5-cloro-1-(oxetan-3-il-metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E28)**

- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (120mg, 0.607 mmol), 5-cloro-1-(oxetan-3-il-metil)-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D34) (125 mg, 0.668 mmol), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (52.7 mg, 0.091 mmol) y carbonato de potasio en 2-butanol (1 mL) se irradió por microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E28** (50 mg, 0.143 mmol, 23.61 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: 349 [M+H]⁺. t_R = 1.170 min. (LCMS condición 2)

- 35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.29 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 4.31 - 4.52 (m, 6H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

Ejemplo 29

4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(oxetan-3-il-metil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E29)

5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (120mg, 0.607 mmol), 5-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D36) (112 mg, 0.668 mmol), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (52.7 mg, 0.091 mmol) y carbonato de potasio en 2-butanol (1 mL) se irradió por microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturad y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E29** (66 mg, 0.201 mmol, 33,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10 LCMS: 329 [M+H]⁺. t_R=1.441 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11.17 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 2H), 4.38 - 4.47 (m, 4H), 4.24 - 4.33 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 2.14 - 2.21 (m, 3H), 1.35 (t, 3H).

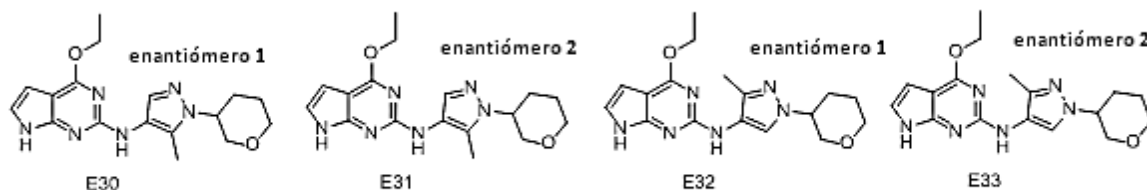
15 Ejemplo 30-31-32-33

Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*- pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E30)

Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*- pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E31)

20 **Enantiómero 1:** 4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*- pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E32)

Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*- pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E33)



25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (126 mg, 0.638 mmol), una mezcla de (±)-5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D39) y (±)-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (que se puede preparar según D40) (139 mg, 0.765 mmol), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), carbonato de potasio (264 mg, 1.913 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (30.4 mg, 0.064 mmol) en 2-butanol (4 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min.

30 Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 39,8; CO₂ Velocidad de flujo 2.1; Velocidad de flujo del cosolvente 0.9; % de Cosolvente 30; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E30** (21 mg, 0.061 mmol, 9.62 % de rendimiento) y **E31** (21 mg, 0.061 mmol, 9.62 % de rendimiento) como sólidos blancos, **E32** (13 mg, 0.038 mmol, 5.95 % de rendimiento) y **E33** (19 mg, 0.055 mmol, 8.70 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

35 **E30:** LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.329 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R=3.53 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.17 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.78 - 6.93 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 2H), 4.09 - 4.26 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.61 (m, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 - 2.16 (m, 2H), 1.63 - 1.82 (m, 2H), 1.30 - 1.44 (m, 3H).

E31: LCMS: 343 [M+H] $^+$. t_R = 1.330 min. (LCMS condición 2)

- 5 HPLC quiral: t_R = 4.15 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.17 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.05 - 4.29 (m, 1H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 2.14 (m, 2H), 1.65 - 1.83 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

- 10 **E32:** LCMS: 343 [M+H] $^+$. t_R = 1.338 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 5.69 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 - 4.23 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.44 (m, 1H), 1.91 - 2.22 (m, 5H), 1.55 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

- 15

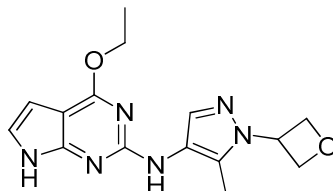
E33: LCMS: 343 [M+H] $^+$. t_R = 1.339 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 7.64 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

- 20 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.77 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 - 4.21 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.71 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 1.94 - 2.19 (m, 5H), 1.57 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (t, 3H).

Ejemplo 34

4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E34)



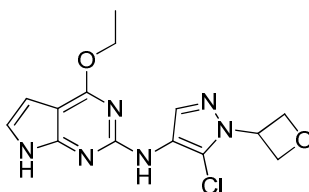
- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (120mg, 0.607 mmol), 5-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (102 mg, 0.668 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (52.7 mg, 0.091 mmol) y carbonato de potasio (252 mg, 1.822 mmol) en 2-butanol (1 mL) se irradió por microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró.
- 30 El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E34** (60 mg, 0.191 mmol, 31,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 315 [M+H] $^+$. t_R = 1.445 min. (LCMS condición 2)

- 35 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.18 (br. s., 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.80 - 6.92 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.62 (m, 1H), 4.92 - 4.99 (m, 2H), 4.84 - 4.91 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 35

N-(5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E35)



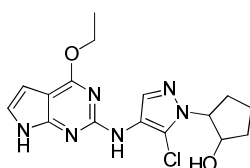
- 5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (120mg, 0.607 mmol), 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (116 mg, 0.668 mmol)(que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (52.7 mg, 0.091 mmol) y carbonato de potasio (252 mg, 1.822 mmol) en 2-butanol (1 mL) se irradió por microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E35** (40 mg, 0.119 mmol, 19,68 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 335 [M+H]⁺. t_R=1.121 min. (LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75 - 7.06 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 4H), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 36

(±)-2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (E36)



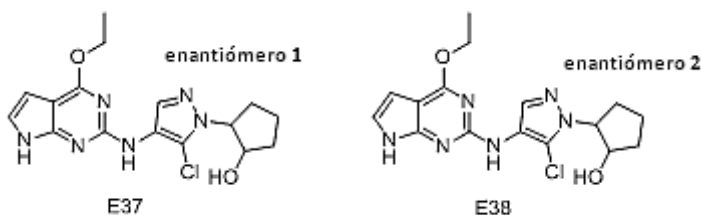
- 15 Una solución de (±)-*trans*-2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (que se puede preparar según D46) (350mg, 0.677 mmol) e hidróxido de sodio (1,015 mL, 2.031 mmol, 2 M en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E36** (200mg, 0.551 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 363 [M+H]⁺. t_R=1.548 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 4.44 - 4.56 (m, 3H), 2.00 - 2.28 (m, 3H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 37 y 38

- 25 **Enantiómero 1:** *trans*-2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (**E37**)
- Enantiómero 2:** *trans*-2-(5-cloro-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentanol (**E38**)



- 30 Los compuestos del título **E37** (50 mg, 0.132 mmol, 25.9 % de rendimiento) y **E38** (30 mg, 0.081 mmol, 15.89 % de rendimiento) se prepararon a partir de la separación mediante HPLC quiral de **E36** (Cosolvente MeOH; Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de columna 40.1; CO₂ Velocidad de flujo 2.55; Velocidad de flujo del cosolvente 0.45; % de cosolvente 15; Contrapresión 119; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) como sólidos blancos.

- 35 **E37:** LCMS: 363 [M+H]⁺. t_R=1.563 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R=5.21 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 3H), 2.02 - 2.29 (m, 3H), 1.83 - 1.98 (m, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (t, 3H).

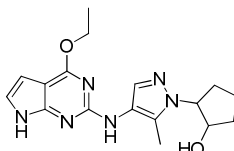
E38: LCMS: 363 [M+H]⁺. t_R=1.349 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R=6.28 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 4.42 - 4.56 (m, 3H), 2.00 - 2.29 (m, 3H), 1.83 - 1.99 (m, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (t, 3H).

Ejemplo 39

-(±)-2-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (E39)



Una solución de (±)-*trans*-2-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-yl)ciclopentanol (que se puede preparar según D47) (250mg, 0.503 mmol) e hidróxido de sodio (0,755 mL, 1.510mmol, 2 M en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. El producto se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E39** (120mg, 0.343 mmol, 68,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

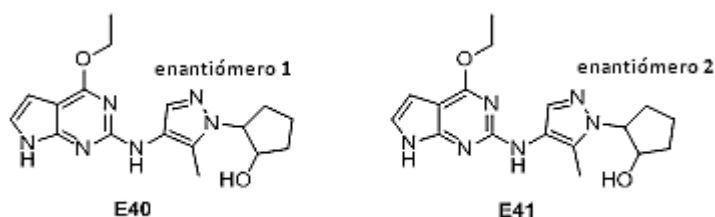
LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.258 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.58 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.11 - 6.25 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90 - 2.13 (m, 3H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.36 (t, 3H).

Ejemplo 40 y 41

Enantiómero 1: *trans*-2-(4-((4-ethoxy-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (E40)

Enantiómero 2: *trans*-2-(4-((4-ethoxy-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-ciclopentanol (E41)



Los compuestos del título **E40** (23 mg, 0.066 mmol, 20.49 % de rendimiento) y **E41** (25 mg, 0.073 mmol, 22.73 % de rendimiento) se prepararon a partir de la separación mediante HPLC quiral de **E39** (Cosolvente MeOH; Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de columna 39.9; CO₂ Velocidad de flujo 2.4; Velocidad de flujo del cosolvente 0.6; % de cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) como sólidos blancos.

E40: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.489 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R=2.82 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.76 - 6.89 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.19 (m, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 2.12 (m, 3H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

E41: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.486 min. (LCMS condición 2)

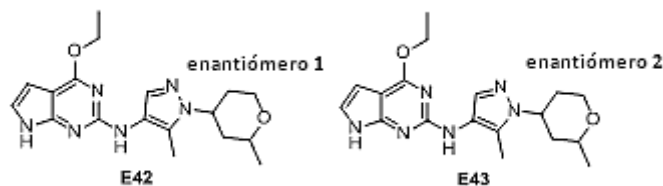
HPLC quiral: t_R=4.06 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.18 - 6.23 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 2.13 (m, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

Ejemplo 42 y 43

- 5 **Enantiómero 1: cis-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-((2*S*, 4*S*)-2-metil-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E42)**

Enantiómero 2: cis-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-((2*S*, 4*S*)-2-metil-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E43)



- 10 Una solución de (\pm)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-metil-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D51) (300 mg, 0.588 mmol) e hidróxido de sodio (0,588 mL, 1.175 mmol, 2M en agua) en THF (2 mL) y metanol (0,500 mL) se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto
- 15 (150 mg, 0.391 mmol, 66.6 % de rendimiento), que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Columna AY-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Fase móvil: n-Hexano (DEA al 0.1 %): EtOH(DEA al 0.1 %)=85:15) para proporcionar los compuestos del título **E42** (44 mg, 0.123 mmol, 29.3 % de rendimiento) y **E43** (50 mg, 0.140 mmol, 33.3 % de rendimiento) como sólidos blancos.

E42: LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 1.21 min. (LCMS condición 2)

- 20 HPLC quiral: t_R = 6.61 min. (Condición: Columna AY-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.99 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 6.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (dt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, 3H).

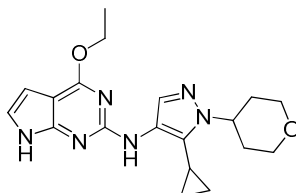
- 25 **E43:** LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 1.21 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 7.99 min. (Condición: Columna AY-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

- 30 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.66 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 6.32 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 3H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (td, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.71 (ddd, J = 14.0, 9.2, 4.9 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, 3H).

Ejemplo 44

***N*-(5-ciclopropil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-yl)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E44)**



- 35 Una solución de *N*-(5-ciclopropil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo- [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D54)

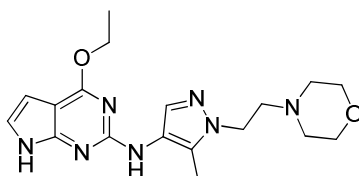
(40 mg, 0.077 mmol) e hidróxido de sodio (1 mL, 2.000 mmol, 2 M en agua) en metanol (3 mL) se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E44** (10 mg, 0.027 mmol, 35,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 369 [M+H]⁺. t_R=1.67 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.92 - 4.06 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 2H), 1.61 - 1.88 (m, 3H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

5 Ejemplo 45

4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E45)



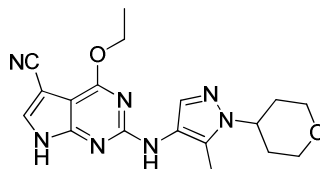
10 Una solución de 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D57) (70mg, 0.133 mmol) e hidróxido de sodio (0.200 mL, 0.400 mmol) en isopropanol (2 mL) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se concentró y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E45** (25 mg, 0.065 mmol, 49,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 372 [M+H]⁺. t_R=1.223 min. (LCMS condición 2)

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 - 6.94 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.56 - 2.73 (m, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 46

4-etoxi-2-((5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo (E46)

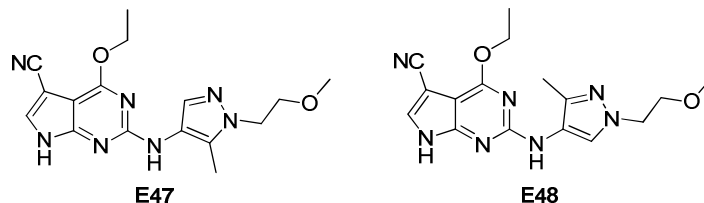


20 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo (que se puede preparar según D27) (120 mg, 0.539 mmol), 5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (117 mg, 0.647 mmol), carbonato de potasio (223 mg, 1.617 mmol), Pd₂(dba)₃ (24.68 mg, 0.027 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bipfenil]-2-il)- fosfina (25.7 mg, 0.054 mmol) en 2-butanol (5 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante MDAP (fase móvil de referencia) para proporcionar el compuesto **E46** (13 mg, 0.035 mmol, 6.56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 368[M+H]⁺. t_R=2.637 min. (LCMS condición 1)

30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.27 (tt, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 47 y 48

4-etoxi-2-((1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-5-carbonitrilo (E47)4-etoxi-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-5-carbonitrilo (E48)

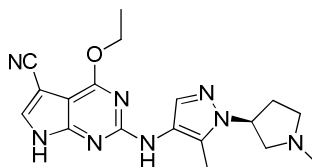
- 5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-5-carbonitrilo (que se puede preparar según D27) (170 mg, 0.764 mmol), una mezcla de 1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4- amina y 1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-amina (142 mg, 0.916 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783 como una mezcla) carbonato de potasio (317 mg, 2.291 mmol), Pd₂(dba)₃ (35.0 mg, 0.038 mmol) y d ciclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bipfenil]-2-il)- fosfina (36.4 mg, 0.076 mmol) en 2-butanol (5 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora.
- 10 Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se mediante cromatografía en columna inversa para proporcionar la mezcla del compuesto del título **E47** y **E48** (150 mg, 0.439 mmol, 57.5 % de rendimiento), que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna OZ-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 40.3; CO₂ Velocidad de flujo 2.25; Velocidad de flujo del cosolvente 075; % de Cosolvente 25; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar **E47** (10 mg, 0.029 mmol, 13.33 % de rendimiento) como un sólido amarillo y **E48** (45 mg, 0.132 mmol, 60.0 % de rendimiento) como un sólido marrón.

E47: LCMS: 342[M+H]⁺. t_R=1.554 min. (LCMS condición 2)¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

- 20 **E48**: LCMS: 342[M+H]⁺. t_R=1.434 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.27 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

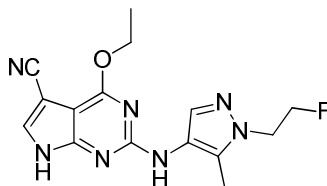
Ejemplo 49

(S)-4-etoxi-2-((5-metil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo (E49)

- 25 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-5-carbonitrilo (que se puede preparar según D27) (100 mg, 0.449 mmol), (*S*)-5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (97 mg, 0.539 mmol), carbonato de potasio (186 mg, 1.348 mmol), Pd₂(dba)₃ (20.57 mg, 0.022 mmol) y d ciclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bipfenil]-2-il)- fosfina (21.41 mg, 0.045 mmol) en 2-butanol (8 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante MDAP (fase móvil de referencia) para proporcionar el compuesto **E49** (35 mg, 0.096 mmol, 21.27 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 30

LCMS: 367[M+H]⁺. t_R=2.066 min. (LCMS condición 1)

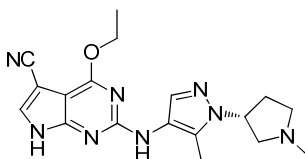
- 35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.16 (br. s., 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 4.69 - 4.84 (m, 1 H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.94 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 2.47 - 2.57 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H).

Ejemplo 50**4-etoxi-2-((1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-5-carbonitrilo (E50)**

5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (que se puede preparar según D27) (220 mg, 0.988 mmol), 1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina (170 mg, 1.186 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), carbonato de potasio (410 mg, 2.96 mmol), Pd₂(dba)₃ (45.2 mg, 0.049 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'- triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-yl)fosfina (47.1 mg, 0.099 mmol) en 2-butanol (8 mL) se irradió por microondas a 100°C durante 40 min. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante MDAP (fase móvil de referencia) para proporcionar el compuesto **E50** (17 mg, 0.052 mmol, 5.22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 330[M+H]⁺. t_R = 11.858 min. (LCMS condición 1)

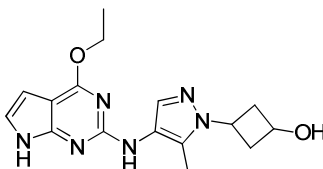
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.18 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

Ejemplo 51**15 (R)-4-etoxi-2-((5-metil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (E51)**

20 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (que se puede preparar según D27) (100 mg, 0.449 mmol), (*R*)-5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina (97 mg, 0.539 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), carbonato de potasio (186 mg, 1.348 mmol), Pd₂(dba)₃ (20.57 mg, 0.022 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'- triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-yl)fosfina (21.41 mg, 0.045 mmol) en 2-butanol (8 mL) se irradió por microondas hasta 120°C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante MDAP (fase móvil de referencia) para proporcionar el compuesto **E51** (26 mg, 0.071 mmol, 15.80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 367[M+H]⁺. t_R = 2.184 min. (LCMS condición 1)

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.16 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.70 - 4.88 (m, 1H), 4.24 - 4.51 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.64 (td, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 2.20 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

Ejemplo 52**3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclo-butanol (E52)**

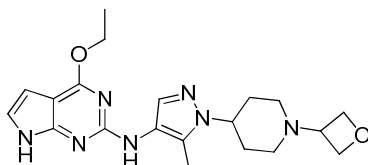
30 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (90mg, 0.455 mmol), 3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (que se puede preparar según D62) (91 mg, 0.546 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (21.71 mg, 0.046 mmol), carbonato de potasio (189 mg, 1.366 mmol) y Pd₂(dba)₃ (20.85 mg, 0.023 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas hasta 120°C durante 45 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E52** (35 mg, 0.106 mmol, 23.17 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 329[M+H]⁺. t_R = 1.180 min. (LCMS condición 2)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.73 - 6.95 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.97 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 2.57 - 2.72 (m, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 8.3, 3.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 3H).

Ejemplo 53

5 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-amina (E53)



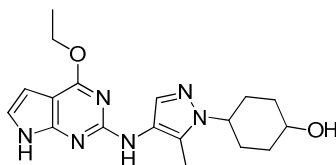
Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar según D1) (15mg, 0.076 mmol), 5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol- 4-amina (21.52 mg, 0.091 mmol) (que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3.62 mg, μmol), carbonato de potasio (31.5 mg, 0.228 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.48 mg, 3.80 μmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas hasta 120°C durante 45 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E53** (4 mg, 10.06 μmol , 13.26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R = 1.245 min. (LCMS condición 2)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.16 - 6.22 (m, 1H), 4.52 - 4.59 (m, 2H), 4.37 - 4.49 (m, 4H), 4.00 - 4.15 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 1H), 2.81 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 1.80 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 54

cis-4-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-ciclohexanol (E54)



Una solución de (\pm)-4-(4-((4-etoxi-7-*H*-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexanol (que se puede preparar según D65) (100 mg, 0.196 mmol) e hidróxido de sodio (0,196 mL, 0.392 mmol, 2 M en agua) en THF (5 mL) y metanol (1,250 mL) se agitó a 20°C durante 2 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E54** (4 mg, 0.011 mmol, 8,00 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 1.48 min. (LCMS condición 2)

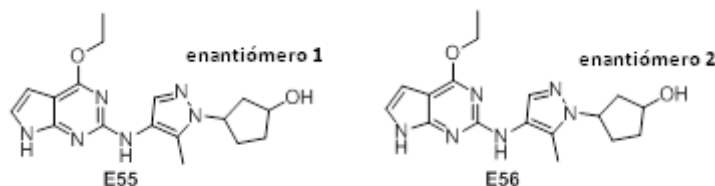
^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO- d): 8.66 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.38 (br. s., 1H), 6.05 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (br. s., 1H), 3.90 - 4.06 (m, 1H), 2.29 - 2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 - 2.07 (m, 2H), 1.65 - 1.81 (m, 4H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

Ejemplo 55 y 56

Enantiómero 1: cis-3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (E55)

Enantiómero 2: cis-3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (E56)



- 5 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (230 mg, 1.164 mmol), (\pm)-cis-3-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-yl)ciclopentanol (que se puede preparar según D70) (260 mg, 1.435 mmol), xantphos (101 mg, 0.175 mmol), Pd₂(dba)₃ (53.3 mg, 0.058 mmol) y carbonato de potasio (322 mg, 2.328 mmol) en 2-butanol (10 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. Luego se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:2) para obtener el producto racémico, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **E55** (65 mg, 0.190 mmol, 16.31 % de rendimiento) y **E56** (65 mg, 0.190 mmol, 16.31 % de rendimiento) como sólidos blancos. (condición de HPLC quiral: Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Temperatura de la columna 39,8; Velocidad de flujo de CO₂ 2.1; Velocidad de flujo del cosolvente 0.9; % de Cosolvente 30; Contrapresión 118; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359)

E55: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R = 1.48 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 4.59 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La esteoquímica absoluta no se determinó.

- 20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.76 - 6.92 (m, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 5.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 - 4.22 (m, 1H), 2.22 - 2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

E56: LCMS: 343[M+H]⁺. t_R = 1.48 min. (LCMS condición 2)

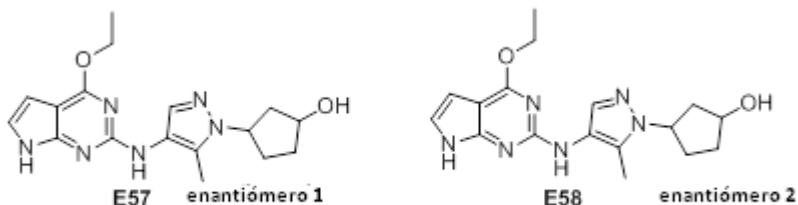
- 25 HPLC quiral: t_R = 5.60 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La esteoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.67 - 6.97 (m, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 5.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 2.21 - 2.34 (m, 1H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 57 y 58

- 30 **Enantiómero 1: trans-3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (E57)**

Enantiómero 2: trans-3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (E58)



- 35 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (60 mg, 0.304 mmol), (\pm)-3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-yl)ciclopentanol (que se puede preparar según D69) (50 mg, 0.276 mmol), xantphos (26,4 mg, 0.046 mmol), Pd₂(dba)₃ (13.90 mg, 0.015 mmol) y carbonato de potasio (84 mg, 0.607 mmol) en 2-butanol

(3 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. Luego se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA=1:4) para proporcionar el producto racémico, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **E57** (6 mg, 0.017 mmol, 5.66 % de rendimiento) como un sólido blanco y **E58** (4 mg, 0.011 mmol, 3.66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. (Condiciones de HPLC: Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna AD-H (4.6*150mm, 5 um); Temperatura de la columna 40.1; Velocidad de flujo de CO₂ 2.55; Velocidad de flujo del cosolvente 0.45; % de Cosolvente 15; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359)

10 **E57**: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R = 1.426 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 9.78 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 um); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.71 - 7.01 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 5H), 1.77 - 2.07 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

E58: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R = 1.425 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 10.97 min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 um); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

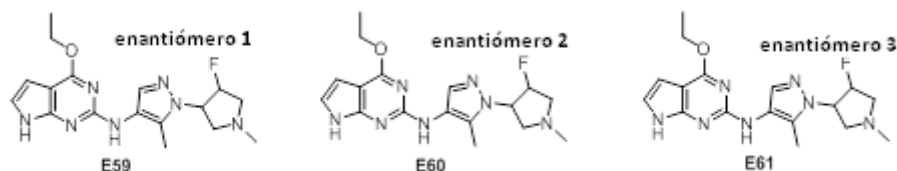
20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 5H), 1.77 - 2.07 (m, 3H), 1.50 - 1.64 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 59-61.

Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E59)

25 **Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E60)**

Enantiómero 3: 4-etoxi-*N*-(1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E61)



30 Una solución de (±)-4-etoxi-*N*-(1-(4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D74) (100mg, 0.195 mmol) e hidróxido de sodio (0.292 mL, 0.584 mmol, 2 M en agua) en isopropanol (2 mL) se agitó durante la noche a 60°C. El solvente se evaporó y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. Luego, la mezcla se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se evaporó. EL producto en bruto se purificó mediante columna de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto racémico, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **E59** (3 mg, 7.85 μmol), **E60** (3 mg, 8.35 μmol) y **E61** (1.5 mg, 4.17 μmol) como sólidos grises. (Condiciones de HPLC: Cosolvente EtOH (DEA al 0.1 %); Columna OZ-H (4.6*150mm, 5 um); Temperatura de la columna 40; Velocidad de flujo de CO₂ 2.4; Velocidad de flujo del cosolvente 0.6; % de Cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359)

40 **E59**: LCMS: 360 [M+H]⁺. t_R = 1.300 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 3.20 min. (Condiciones: Columna OZ-H (4.6*150mm, 5 um); Cosolvente EtOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

45 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.71 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.45 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 2.67 - 2.95 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

E60: LCMS: 360 [M+H]⁺. t_R = 1.320 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 5.09 min. (Condiciones: Columna OZ-H (4.6*150mm, 5 μm); Cosolvente EtOH (DEA al 0.1 %) La estereoquímica absoluta no se determinó.

5 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.71 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.45 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 2.67 - 2.96 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

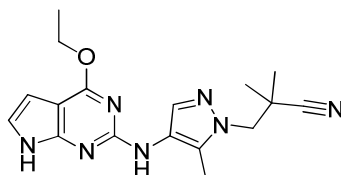
E61: LCMS: 360 [M+H]⁺. t_R = 1.301 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 4.03n. (Condiciones: Columna OZ-H (4.6*150mm, 5 μm); Cosolvente EtOH (DEA al 0.1 %) La estereoquímica absoluta no se determinó.

10 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8.07 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.12 - 5.43 (m, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 1H), 3.05 - 3.18 (m, 1H), 2.72 - 3.01 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 62

3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (E62)



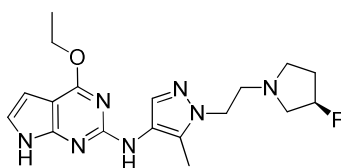
15 Una solución de 3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-yl)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanenitrilo (que se puede preparar según D78) (80 mg, 0.162 mmol) y *N,N*-dibutil-*N*-propilbutan-1-amonio (185 mg, 0.810 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título **E62** (27 mg, 0.076 mmol, 46.6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 340 [M+H]⁺. t_R = 1.334 min. (LCMS condición 2)

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 9H).

Ejemplo 63

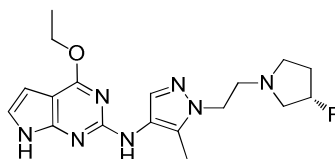
25 (*R*)-4-etoxi-*N*-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E63)



30 Una solución de (*R*)-4-etoxi-*N*-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D81) (150 mg, 0.284 mmol) e hidróxido de sodio (5.00 mL, 10.00 mmol, 2 N en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó durante la noche a 60°C. El solvente se evaporó y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E63** (40 mg, 0.107 mmol, 37.7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 374 [M+H]⁺. t_R = 1.303 min. (LCMS condición 2)

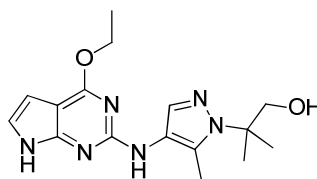
35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.07 - 5.29 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.93 (m, 4H), 2.53 - 2.68 (m, 1H), 2.34 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.95 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 64**(S)-4-etoxi-N-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E64)**

5 Una solución de (S)-4-etoxi-N-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-yl)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (que se puede preparar según D82) (150 mg, 0.284 mmol) e hidróxido de sodio (5.00 mL, 10.00 mmol, 2 N en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó durante la noche a 60°C. El solvente se evaporó y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E63** (30 mg, 0.080 mmol, 28,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

10 LCMS: 374 [M+H]⁺. t_R=1.299 min.(LCMS condición 2)

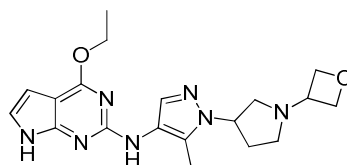
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 5.04 - 5.33 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.92 (m, 4H), 2.53 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.96 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 65**15 2-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (E65)**

20 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (60 mg, 0.304 mmol), 2-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (que se puede preparar según D87) (46,2 mg, 0.273 mmol), xantphos (26,4 mg, 0.046 mmol), K₂CO₃ (84 mg, 0.607 mmol) y Pd₂(dba)₃ (27.8 mg, 0.030 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título E65 (30 mg, 0.091 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 331 [M+H]⁺. t_R=1.16 min.(LCMS condición 2)

25 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*): δ 9.45 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.35 (dd, *J*=3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.42-4.59 (m, 3H), 3.89 (br. s., 2H), 2.35 (s, 3H), 1.41-1.49 (m, 9H).

Ejemplo 66**4-Etoxi-N-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E66)**

30 Una solución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar según D1) (180 mg, 0.911 mmol), 5-metil-1-(1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol (182 mg, 0.820 mmol)(que se puede preparar según la solicitud internacional PCT WO2012062783), xantphos (79 mg, 0.137 mmol), Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0.091 mmol) y K₂CO₃ (252 mg, 1.822 mmol) en 2-butanol (8 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y la solución se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E66** (45 mg, 0.113 mmol, 12,37 % de rendimiento) como un sólido blanco.

35 LCMS: 384 [M+H]⁺. t_R=1.08 min.(LCMS condición 2)

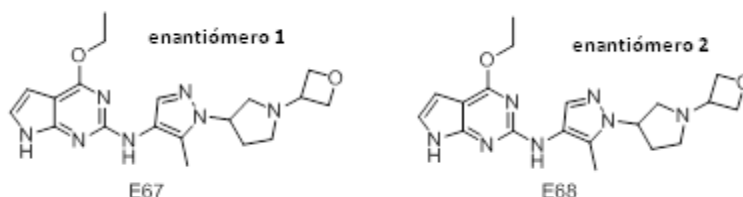
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.75 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.47 (br. s., 1H), 6.23-6.34 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.58-4.80 (m, 5H), 4.50 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.73 (quin, *J*=6.2 Hz, 1H), 3.00 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H),

2.64 (dq, $J=16.2, 8.1$ Hz, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 67 y 68

Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E67)

5 **Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E68)**



10 Los compuestos del título **E67** (30 mg, 0.078 mmol, 25.8 % de rendimiento) y nd **E68** (30 mg, 0.078 mmol, 25.8 % de rendimiento) se prepararon a partir de la separación mediante HPLC quiral de **E66** como un sólido blanco (Cosolvente MeOH(DEA al 0.1 %); Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Temperatura de columna 39.6; Velocidad de flujo de CO₂ 2.55; Velocidad de flujo del cosolvente 0.45; % de cosolvente 15; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359).

E67: LCMS: 384 [M+H]⁺. $t_R=1.08$ min. (LCMS condición 2)

15 HPLC quiral: $t_R=4.08$ min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.73 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.48 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 4.57-4.78 (m, 5H), 4.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.72 (quin, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.87 (td, $J=8.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.54-2.73 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

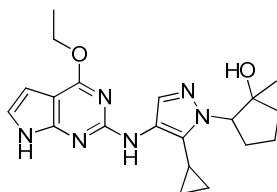
E68: LCMS: 384 [M+H]⁺. $t_R=1.08$ min. (LCMS condición 2)

20 HPLC quiral: $t_R=5.96$ min. (Condición: Columna AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.65 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.07 (s, 1H), 4.57-4.82 (m, 5H), 4.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.72 (quin, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.87 (td, $J=8.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.53-2.72 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

25 Ejemplo 69

***Trans*-2-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (E69)**



30 Una solución de (\pm)-*Trans*-2-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D92) (300 mg, 0.559 mmol) y *N,N*-dibutil-*N*-propilbutan-1-amonio (639 mg, 2.80 mmol) en THF (10 mL) se calentó hasta reflujo durante 1 hora La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E69** (150mg, 0.377 mmol, 67.4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

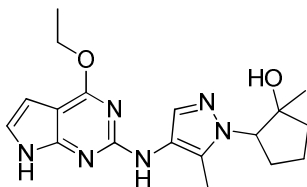
LCMS: 383 [M+H]⁺. $t_R=1.08$ min. (LCMS condición 2)

35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 1H), 6.74-6.89 (m, 1H), 6.18 (dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.61-4.75 (m, 2H), 4.37 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.09-2.31 (m, 2H), 1.59-1.90 (m, 5H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H),

0.75-0.88 (m, 6H), 0.41-0.58 (m, 1H).

Ejemplo 70

Trans-2-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (**E70**)



5 Una mezcla de (\pm)-*Trans*-2-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (que se puede preparar según D95) (400 mg, 0.783 mmol) y *N,N*-dibutil-*N*-propilbutan-1-amonio (895 mg, 3.92 mmol) en THF (10 mL) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E70** (150 mg, 0.421 mmol, 53.7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

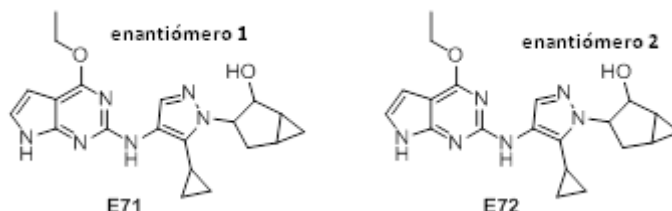
10 LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 1.150 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ 10.77-11.42 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 1H), 4.70 (s, 1H), 4.27-4.46 (m, 3H), 2.14-2.31 (m, 5H), 1.79 (br. s., 3H), 1.63 (br. s., 1H), 1.32 (t, J =7.03 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

Ejemplo 71 y 72

15 **Enantiómero 1: 3-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (**E71**)**

Enantiómero 2: 3-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (E72**)**



20 Una solución de (\pm)-*Trans*-3-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (que se puede preparar según D102)(30 mg, 0.056 mmol) y TBAF (1 M en THF) (0.561 mL, 0.561 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 60°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EA, se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía inversa en C18 (fase de referencia) para proporcionar la mezcla, que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna IC (4.6*250 mm, 5 um); Temperatura de la columna 39,9; Velocidad de flujo de CO2 2.1; Velocidad de flujo del cosolvente 0.9; % de Cosolvente 30; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E71** (4 mg, 10.51 μ mol, 21.05 % de rendimiento) y **E72** (5 mg, 0.013 mmol, 26.3 % de rendimiento) como sólidos blancos.

E71: LCMS: 381 [M+H]⁺. t_R = 1.544 min. (LCMS condición 2)

30 HPLC quiral: t_R = 3.22 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 um); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.45 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 6.21 (s, 1H), 4.88-5.05 (m, 1H), 4.51 (q, J =7.0 Hz, 2H), 4.26-4.43 (m, 1H), 2.36-2.55 (m, 1H), 2.17 (dd, J =12.4, 7.7 Hz, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.45 (t, J =7.2 Hz, 4H), 0.72-0.94 (m, 4H), 0.52-0.64 (m, 2H).

35 **E72**: LCMS: 381 [M+H]⁺. t_R = 1.543 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 3.97 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 um); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.14-9.36 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.66 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.86-5.09 (m, 1H), 4.52 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.23-4.42 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=12.7$, 7.7 Hz, 1H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 0.72-0.96 (m, 4H), 0.48-0.66 (m, 2H).

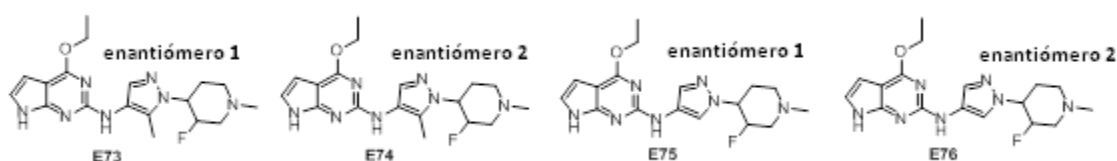
Ejemplo 73 y 74, E75 y E76

5 **Enantiómero 1:** *trans*-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E73)

Enantiómero 2: *trans*-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E74)

10 **Enantiómero 1:** *trans*-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E75)

Enantiómero 2: *trans*-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E76)



15 Una solución de 3-fluoro-1-metil-4-(5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (que se puede preparar según D109) (750 mg, 1.421 mmol) y TBAF (1858 mg, 7.11 mmol, 1 M en THF) en THF (10.0 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para proporcionar la mezcla (220 mg, 0.554 mmol, 39.0 % de rendimiento) que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); Temperatura de la columna 40; CO_2 Velocidad de flujo 2.25; Velocidad de flujo del cosolvente 0.45; % de Cosolvente 15; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) para proporcionar los compuestos del título **E73** (19.0 mg, 0.051 mmol, 8.64 % de rendimiento), **E74** (13.6 mg, 0.036 mmol, 6.18 % de rendimiento), **E75** (2.0 mg, 5.36 μmol , 0.909 % de rendimiento) y **E76** (1.0 mg, 2.68 μmol , 0.455 % de rendimiento) como sólidos blancos.

25 **E73:** LCMS: 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.21$ min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: $t_R=3.27$ min. (Condición: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

30 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.10 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 6.54-6.74 (m, 1H), 6.35 (dd, $J=3.4$, 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.82-5.07 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, $J=7.2$, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 3.85-4.07 (m, 1H), 3.18-3.37 (m, 1H), 2.79-3.01 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.91 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

E74: LCMS: 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.21$ min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: $t_R=3.85$ min. (Condición: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

35 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.77 (s, 1H), 6.63 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.83-5.08 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.87-4.05 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 1H), 2.92 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=7.8$, 5.3 Hz, 1H), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

E75: LCMS: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.90$ min. (LCMS condición 2)

40 HPLC quiral: $t_R=6.72$ min. (Condición: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.65 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.41 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.73-5.00 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 1H), 3.19-3.36 (m, 1H), 2.81-3.00 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 3H).

E76: LCMS: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.90$ min. (LCMS condición 2)

45 HPLC quiral: $t_R=7.8$ min. (Condición: Columna OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica

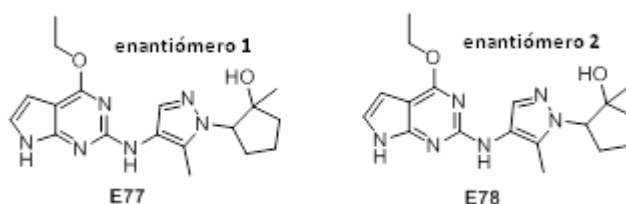
absoluta no se determinó.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.52 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.79 (dd, $J=3.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.41 (dd, $J=3.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.73-5.06 (m, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 4.01-4.17 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 2.92 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 4H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 77 y 78

Enantiómero 1: *trans*-2-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (**E77**)

Enantiómero 2: *trans*-2-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (**E78**)



10

Los compuestos del título **E77** (63 mg, 0.177 mmol, 43.4 % de rendimiento) y nd **E78** (66 mg, 0.185 mmol, 45.5 % de rendimiento) se prepararon a partir de la separación mediante HPLC quiral de **E70** (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna IC (4.6*250 mm, 5 μ m); Temperatura de columna 40.2; Velocidad de flujo de CO_2 2.4; Velocidad de flujo del cosolvente 0.6; % de cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) como sólidos blancos.

15

E77: LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.149$ min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: $t_R=2.31$ min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

20

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 6.19 (dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.19-4.48 (m, 3H), 2.12-2.36 (m, 5H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

E78: LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.153$ min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: $t_R=2.53$ min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

25

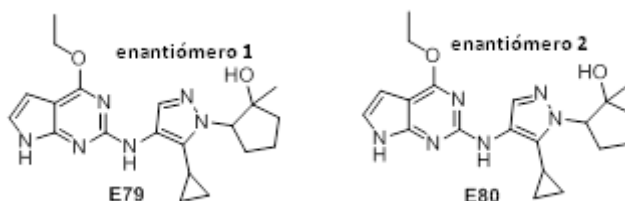
^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 6.19 (dd, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.19-4.48 (m, 3H), 2.12-2.36 (m, 5H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

Ejemplo 79 y 80

30

Enantiómero 1: *trans*-2-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (**E79**)

Enantiómero 2: *trans*-2-(5-ciclopropil-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-1-metilciclopentanol (**E80**)



35

Los compuestos del título **E79** (70 mg, 0.183 mmol, 48.3 % de rendimiento) y nd **E80** (62 mg, 0.162 mmol, 42.8 % de rendimiento) se prepararon a partir de la separación mediante HPLC quiral de **E69** (Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %); Columna IC (4.6*250 mm, 5 μ m); Temperatura de columna 40.1; Velocidad de flujo de CO_2 2.4; Velocidad de flujo del

cosolvente 0.6; % de cosolvente 20; Contrapresión 120; Flujo total 3; Longitud de onda de partida de PDA 214; Longitud de onda de detención de PDA 359) como sólidos blancos.

E79: LCMS: 383 [M+H]⁺. t_R=1.217 min. (LCMS condición 2)

5 HPLC quiral: t_R =2.19 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 µm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.69-7.03 (m, 1H), 6.18 (dd, *J*=3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.37 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.06-2.34 (m, 2H), 1.58-1.92 (m, 5H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.75-0.90 (m, 5H), 0.46-0.57 (m, 1H).

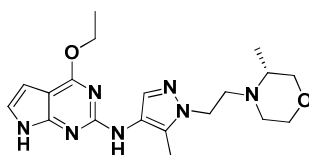
E80: LCMS: 383 [M+H]⁺. t_R=1.221 min. (LCMS condición 2)

10 HPLC quiral: t_R =2.42 min. (Condición: Columna IC (4.6*250 mm, 5 µm); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 6.18 (dd, *J*=3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 2H), 4.37 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.07-2.33 (m, 2H), 1.57-1.91 (m, 5H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.73-0.89 (m, 6H), 0.42-0.59 (m, 1H).

15 Ejemplo 81

(*R*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-(3-metilmorfolino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E81)



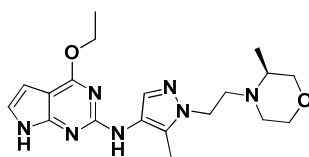
20 Una solución de **D1** (50 mg, 0.253 mmol), **D116** (68,1 mg, 0.304 mmol), X-phos (12.6 mg, 0.025 mmol), K₂CO₃ (105 mg, 0.759 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11.58 mg, 0.013 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E81** (5,0 mg, 0.013 mmol, 5,13 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.18 min.(LCMS condición 2)

25 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.79 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.37 (dd, *J*=2.0, 3.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.49 (q, *J*=7.11 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.78 (d, *J*=11.29 Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.20 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 82

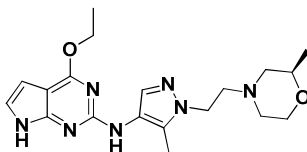
(*S*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-(3-metilmorfolino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E82)



30 Una solución de **D1** (29 mg, 0.147 mmol), **D118** (39,5 mg, 0.176 mmol), X-phos (7 mg, 0.015 mmol), K₂CO₃ (60,8 mg, 0.440 mmol) y Pd₂(dba)₃ (6.72 mg, 7.34 µmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E82** (5 mg, 0.013 mmol, 8,84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.256 min.(LCMS condición 2)

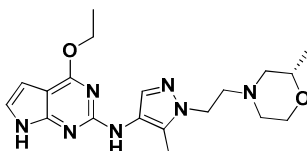
35 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.56 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.11 Hz, 2H), 4.08 (t, *J*=6.65 Hz, 2H), 3.66 (d, *J*=11.29 Hz, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.67 (br. s., 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.15 Hz, 3H), 0.82 (d, *J*=6.27 Hz, 3H).

Ejemplo 83**(R)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(2-(2-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-amina (E83)**

- 5 Una solución de **D1** (100 mg, 0.506 mmol), **D120** (136 mg, 0.607 mmol), X-phos (24.12 mg, 0.051 mmol), K₂CO₃ (210 mg, 1.518 mmol) y Pd₂(dba)₃ (23.17 mg, 0.025 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E83** (60,0 mg, 0.156 mmol, 30,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.25 min.(LCMS condición 2)

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.51 (dd, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.09 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.44 (t, *J*=9.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J*=9.0 Hz, 3H).

Ejemplo 84**(S)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(2-(2-metilmorfolino)etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-amina (E84)**

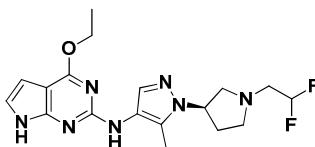
- 15 Una solución de **D1** (75mg, 0.380 mmol), **D122** (120 mg, 0.535 mmol), X-phos (18.09 mg, 0.038 mmol), K₂CO₃ (157 mg, 1.139 mmol) y Pd₂(dba)₃ (17.38 mg, 0.019 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E84** (13 mg, 0.034 mmol, 8,89 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.27 min.(LCMS condición 2)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.20 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 6.20 (dd, *J*=1.88, 3.39 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=7.03 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*=6.78 Hz, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.62 (t, *J*=6.78 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.75 (t, *J*=10.54 Hz, 1H), 1.35 (t, *J*=7.03 Hz, 3H), 1.03 (d, *J*=6.27 Hz, 3H).

Ejemplo 85

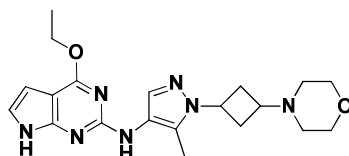
- 25 **(R)-N-(1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E85)**



- 30 Una solución de **D1** (239 mg, 1.212 mmol), **D128** (186 mg, 0.808 mmol), X-phos (7,70 mg, 0.016 mmol), Pd₂(dba)₃ (22,19 mg, 0.024 mmol) y K₂CO₃ (335 mg, 2.423 mmol) en 2-butanol (12 mL) agitó por microondas a 120°C durante 1 hora. Luego, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante MDAP (base) para proporcionar el compuesto del título **E85** (75 mg, 0.192 mmol, 23,72 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 392 [M+H]⁺. t_R=2.177 min.(LCMS condición 1)

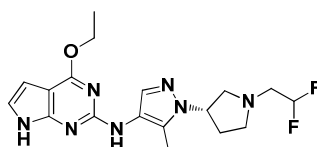
- 35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.87 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 6.62-6.73 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 5.68-6.14 (m, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.51 (q, *J*=6.85 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=8.44 Hz, 1H), 2.84-3.06 (m, 5H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, *J*=7.09 Hz, 3H).

Ejemplo 86**4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-morfolinociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E86)**

5 Una solución de **D131** (200 mg, 0.363 mmol) e hidróxido de sodio (5.00 mL, 10.00 mmol, 2 M en agua) en isopropanol (5 mL) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se concentró y se agregó HCl 2 N hasta pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_{0.192} mmol y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E86** (46mg, 0.116 mmol, 31,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R = 1.30 min. (LCMS condición 2)

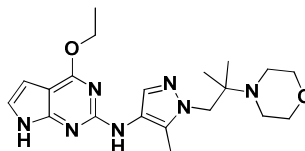
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.20 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 1H), 6.78-6.91 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 1.76, 3.26 Hz, 1H), 4.38-4.59 (m, 3H), 3.59 (t, *J* = 4.14 Hz, 4H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.03 Hz, 3H)

Ejemplo 87**(*S*)-*N*-(1-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E87)**

15 Una solución de **D1** (227 mg, 1.147 mmol), **D137** (176 mg, 0.764 mmol), X-phos (7.29 mg, 0.015 mmol), Pd₂(dba)₃ (21,00 mg, 0.023 mmol) y K₂CO₃ (317 mg, 2.293 mmol) en 2-butanol (12 mL) agitó por microondas a 120°C durante 1 hora. Luego, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MDAP (base) para proporcionar el compuesto del título **E87** (130 mg, 0.332 mmol, 43,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

20 LCMS: 392 [M+H]⁺. t_R = 2.019 min. (LCMS condición 1)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.19 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.71-6.12 (m, 2H), 4.78 (br. s., 1H), 4.51 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 8.68 Hz, 1H), 2.79-3.04 (m, 5H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H).

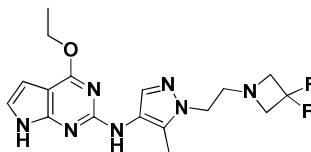
Ejemplo 88**4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E88)**

30 Una solución de **D1** (100 mg, 0.506 mmol), **D143** (145 mg, 0.607 mmol), X-phos (18.09 mg, 0.038 mmol), K₂CO₃ (210 mg, 1.518 mmol) y Pd₂(dba)₃ (24.12 mg, 0.051 mmol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E88** (105 mg, 0.263 mmol, 51,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 400 [M+H]⁺. t_R = 1.28 min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 11.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H).

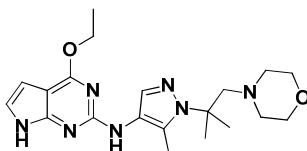
35

Ejemplo 89***N*-(1-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E89)**

5 Una solución de **D1** (15 mg, 0.076 mmol), **D145** (19,70 mg, 0.091 mmol), X-phos (3,62 mg, 7.59 μ mol), K_2CO_3 (31,5 mg, 0.228 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3.48 mg, 3.80 μ mol) en 2-butanol (2 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E89** (3 mg, 7.95 μ mol, 10,47 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 378 [M+H]⁺. t_R = 1.30 min. (LCMS condición 2)

10 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.67 (s, 1H), 6.82 (d, J =3.51 Hz, 1H), 6.30 (d, J =3.51 Hz, 1H), 4.47 (q, J =7.03 Hz, 2H), 4.14 (t, J =6.15 Hz, 2H), 3.55 (t, J =12.17 Hz, 4H), 3.02 (t, J =6.15 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (t, J =7.03 Hz, 3H).

Ejemplo 90**4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-yl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E90)**

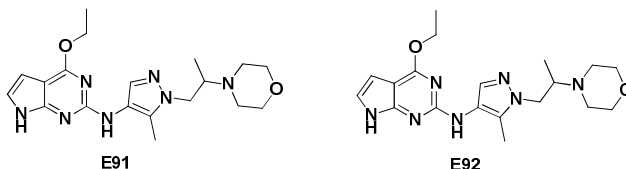
15 Una solución de **D1** (50 mg, 0.253 mmol), **D151** (70 mg, 0.294 mmol), X-phos (14.64 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (69,9 mg, 0.506 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (23.17 mg, 0.025 mmol) en 2-butanol (1,5 mL) se irradió por microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E90** (45 mg, 0.113 mmol, 44,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 400 [M+H]⁺. t_R = 1.75 min. (LCMS condición 2)

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.63 (s, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 6.34 (dd, J =2.01, 3.26 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.48 (q, J =7.03 Hz, 2H), 3.51-3.67 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.43 (t, J =7.15 Hz, 3H).

Ejemplo 91 y 92**Enantiómero 1: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-yl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E91)**

25 **Enantiómero 2: 4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-yl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E92)**



30 Una mezcla de **D158** (180mg, 0.334 mmol) y TBAF (381 mg, 1.668 mmol) en THF (10 mL) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **E91** (21 mg, 0.054 mmol, 14.48 % de rendimiento) y **E92** (16 mg, 0.042 mmol, 11.03 % de rendimiento) como sólidos blancos.

E91: LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R = 1.270 min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: t_R = 5.56 min. (Condiciones: Columna OZ-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.19 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75-6.96 (m, 1H), 6.20 (dd, J =1.76, 3.26 Hz, 1H), 4.42 (q, J =7.03 Hz, 2H), 4.14 (dd, J =5.90, 13.93 Hz, 1H), 3.84 (dd, J =7.91, 13.93 Hz, 1H), 3.54 (t, J =4.39 Hz, 4H),

2.93-3.03 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.78$ Hz, 1H).

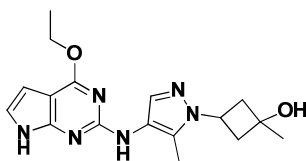
E92: LCMS: 386 [M+H]⁺. $t_R=1.277$ min. (LCMS condición 2)

HPLC quiral: $t_R=7.55$ min. (Condiciones: Columna OZ-H (4.6*250 mm, 5 μ m); Cosolvente MeOH (DEA al 0.1 %)) La estereoquímica absoluta no se determinó.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.19 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=1.76, 3.26$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=6.86$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J=6.02, 13.80$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=7.91, 13.93$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J=4.39$ Hz, 4H), 2.99 (q, $J=6.61$ Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.78$ Hz, 3H)

Ejemplo 93

- 10 **3-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilciclobutanol (E3)**



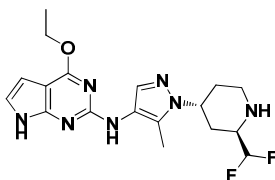
- 15 Una mezcla de **D168** (300 mg, 0.604 mmol) y TBAF (790 mg, 3.02 mmol) en THF (10 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para proporcionar el compuesto del título **E93** (64,0 mg, 0.182 mmol, 30.2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 343 [M+H]⁺. $t_R=1.07$ min. (LCMS condición 2)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.84 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.43 (dd, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (m, 6H).

Ejemplo 94

N-(1-((2R,4R)-2-(difluorometil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E94)



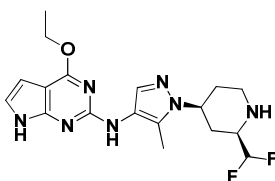
- 25 Una solución de **D1** (51,5 mg, 0.261 mmol), **D176** (40 mg, 0.174 mmol), X-phos (1,656 mg, 3.47 μ mol), Pd₂(dba)₃ (4,77 mg, 5.21 μ mol) y K₂CO₃ (72,0 mg, 0.521 mmol) en 2-butanol (12 mL) agitó por microondas a 120°C durante 2 horas. Luego, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante MDAP (base) para proporcionar el compuesto del título **E94** (17 mg, 0.043 mmol, 25,00 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 392 [M+H]⁺. $t_R=2.030$ min. (LCMS condición 1)

- 30 ¹H NMR (600 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.64 (s, 1H), 6.83 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=3.67$ Hz, 1H), 5.89-6.15 (m, 1H), 4.63 (qd, $J=3.97, 7.89$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J=7.21$ Hz, 2H), 3.61 (dt, $J=5.32, 14.21$ Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.02 (ddd, $J=3.48, 8.34, 12.38$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (ddd, $J=4.95, 8.16, 13.66$ Hz, 1H), 1.95-2.11 (m, 3H), 1.43 (t, $J=7.15$ Hz, 3H).

Ejemplo 95

N-(1-((2S,4R)-2-(difluorometil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E95)



- 35 Una solución de **D1** (57,7 mg, 0.292 mmol), **D178** (56 mg, 0.243 mmol), X-phos (2,319 mg, 4.86 μ mol), Pd₂(dba)₃ (6,68

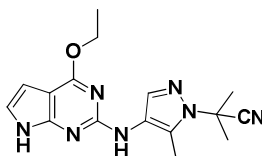
mg, 7.30 μ mol) y K_2CO_3 (101 mg, 0.730 mmol) en 2-butanol (12 mL) agitó por microondas a 120°C durante 2 horas. Luego, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. Luego, el producto en bruto se purificó mediante MDAP (base) para proporcionar el compuesto del título **E95** (51 mg, 0.127 mmol, 52,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 392 [M+H]⁺. t_R = 1.895 min. (LCMS condición 1)

- 5 ¹H NMR (600 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7.60-7.72 (m, 1H), 6.83 (d, J =3.30 Hz, 1H), 6.31 (d, J =3.30 Hz, 1H), 5.70-5.94 (m, 1H), 4.50 (q, J =7.21 Hz, 2H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.30 (d, J =13.20 Hz, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92-2.13 (m, 4H), 1.43 (t, J =7.15 Hz, 3H).

Ejemplo 96

2-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo (E96)



- 10 Se sometió a reflujo una solución de **D183** (510 mg, 1.49 mmol) en $POCl_3$ (50 mL) a 90°C durante 1 hora. Se retiró el $POCl_3$ mediante evaporación y la mezcla se agregó a agua congelada (100 mL). Se agregó Na_2CO_3 sat. hasta pH a 8 y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/ H_2O : 45/55) para proporcionar el compuesto del título **E96** (380 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

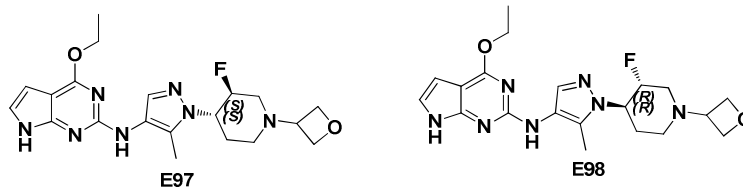
LCMS: 326 [M+H]⁺. t_R = 3.536 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.23 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.21-6.23 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 97 y 98

- 20 **4-etoxi-N-(1-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E97)**

4-etoxi-N-(1-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E98)



- 25 Una solución de **D1** (390 mg, 1.98 mmol), **D185** (420 mg, 1.65 mmol), X-phos (157 mg, 0.33 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (144 mg, 0.16 mmol) y K_2CO_3 (683 mg, 4.95 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó durante la noche a 100°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH= 40:1) para proporcionar el racemato (320 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se separó adicionalmente mediante HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa [Waters xbridge™ C18, 5 μ m, 19*150 mm; Fase de flujo: H_2O (NH₄HCO₃ al 0.1%)/MeCN: forma de MeCN 10 % a 95 %, 15 ml/min, T= 6 min] para proporcionar los compuestos del título **E97** y **E98**.

E97: LCMS: 416 [M+H]⁺. t_R = 3.50 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 6.688 min. (Chiralpak OD-H 5 μ m 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm, T = 30°C)

- 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-4.77 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -186.1.

E98: LCMS: 416 [M+H]⁺. t_R = 2.98 min. (LCMS condición 3)

- 40 HPLC quiral: t_R = 5.96 min. (Chiralpak OD-H 5 μ m 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm,

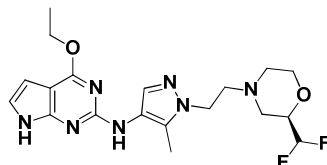
T = 30°C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-4.77 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

5 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -186.1.

Ejemplo 99

(*R*)-*N*-(1-(2-(2-(difluorometil)morfolino)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (D199)



10 A una solución de **D199** (125 mg, 0.217 mmol) en H₂O (2 mL), dioxano (3 mL) y EtOH (5 mL) se agregó Cs₂CO₃ (847 mg, 2.60 mmol). La reacción se calentó hasta 105°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 40-60 %) y se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral (condición quiral: Chiralpak IC 5 um 4.6*250 nm, Hex:EtOH = 80:20, Flujo: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C. Rt = 9.195 min) para proporcionar el compuesto del título **E100** (13 mg, 85% ee, de rendimiento 14 %) como un sólido blancuzco.

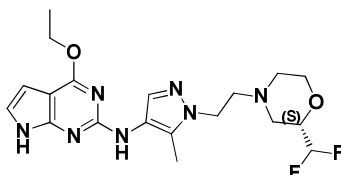
15 LCMS: 422 [M+H]⁺. t_R = 3.278 min. (LCMS condición 3)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.66 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.76 (td, *J* = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.76 (m, 2H), 2.69-2.87 (m, 4H), 2.22-2.32 (m, 4H), 2.19 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

20 ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD): δ -130.1 (d, *J* = 295 Hz, 1F); -132.7 (d, *J* = 295 Hz, 1F).

Ejemplo 100

(*S*)-*N*-(1-(2-(2-(difluorometil)morfolino)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina(E100)

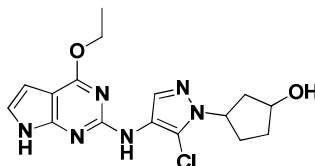


25 A una solución de **D192** (150 mg, 0.260 mmol) en H₂O (2 mL), dioxano (3 mL) y EtOH (5 mL) se agregó Cs₂CO₃ (1,00 g, 3.07 mmol). La re se calentó hasta 105°C y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en 15 mL de agua, se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (SunFire C18 5 um 19*15 mm, 15-70 % B, A: H₂O (NH₄HCO₃ al 0.1 %), B: ACN, UV 214 nm, Velocidad de flujo 15 mL/min, RT: 80 min) y HPLC quiral (Condición quiral: Chiralpak IC 5 um 4.6*250 nm, Hex:EtOH = 80:20, Flujo: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C. Rt = 8.417 min) para proporcionar el compuesto del título **E100** como un sólido amarillo (15 mg, 98.7% ee, rendimiento 14%).

30 LCMS: 422 [M+H]⁺. t_R = 3.332 min. (LCMS condición 3)

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.66 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.77 (td, *J* = 54.8, 3.0 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 3H), 2.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.21-2.31 (m, 4H), 2.18 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD): δ -130.1 (d, *J* = 295 Hz, 1F); -132.7 (d, *J* = 295 Hz, 1F).

Ejemplo 101**(±)-trans-3-(5-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) ciclopentanol (E101)**

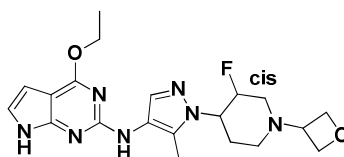
5 Una solución de **D200** (320 mg, 0.745 mmol), **D1** (177 mg, 0.894 mmol), X-phos (7.10 mg, 0.015 mmol), K_2CO_3 (618 mg, 4.47 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20.46 mg, 0.022 mmol) en 2-butanol (10 mL) se agitó por microondas durante 45 min. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:0-0:1) y luego se purificó adicionalmente mediante MDAP (dase de referencia, CH_3CN al 30~70 % en agua) para proporcionar el compuesto del título **E101** (75 mg, 0.207 mmol, 27.8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10 LCMS: 363 $[M+H]^+$. t_R = 2.529 min. (LCMS condición 1)

1H NMR (400 MHz, ClO_2 FORMO- d): δ 8.75 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (quin, $J=7.27$ Hz, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.56 (q, $J=7.09$ Hz, 2H), 2.31-2.48 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.76 (d, $J=6.36$ Hz, 1H), 1.48 (t, $J=6.97$ Hz, 3H).

Ejemplo 102

15 **Enantiómero 1: cis-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E102)**



20 Una solución de **D1** (128 mg, 0.648 mmol), **D207** (150 mg, 0.590 mmol), X-phos (60 mg, 0.11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0.058 mmol), K_2CO_3 (244 mg, 1.77 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó 110°C bajo N_2 durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. EL producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en C18 (ACN al 20-50 % en agua) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Instrumento: Columna: Boston C18, 5 μ m, 21*150 mm; Fase móvil: H_2O (NH_4HCO_3 al 0.1%)/MeCN: MeCN de 20 % a 70 %, 20 ml/min, T = 15 min, t_a = 7.2 min) para proporcionar el compuesto del título **E102** (30 mg, 100% ee) como un sólido amarillo claro.

LCMS: 416 $[M+H]^+$. t_R = 3.29 min. (LCMS condición 3)

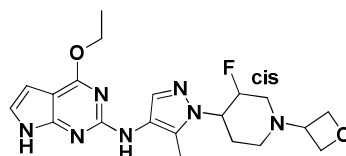
25 HPLC quiral: t_R = 6.73 min. Condición quiral: OD-H; 5 μ m 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm, T = 30°C.) La estereoquímica absoluta no se determinó.

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 7H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

30 ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): δ -198.1.

Ejemplo 103

Enantiómero 2: cis-4-etoxi-N-(1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E103)



35 Una solución de **D1** (119 mg, 0.602 mmol), **D208** (140 mg, 0.550 mmol), X-phos (52 mg, 0.10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0.05 mmol), y K_2CO_3 (227 mg, 1.65 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó 110°C bajo N_2 durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. EL producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en C18 (ACN al 20-50 % en agua) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Instrumento: Columna:

Boston C18, 5 μ m, 21*150 mm; Fase móvil: H₂O (NH₄HCO₃ al 0.1%)/MeCN: MeCN de 20 % a 70 %, 20 ml/min, T = 15 min, t_a = 7.2 min) para proporcionar el compuesto del título **E103** (20 mg, 11.5 % de rendimiento, 100% ee) como un sólido amarillo claro.

LCMS: 416 [M+H]⁺. t_R = 3.29 min. (LCMS condición 3)

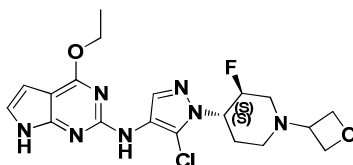
- 5 HPLC quiral: t_R = 7.61 min. Condición quiral: OD-H 5 μ m; 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 7H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

- 10 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -198.

Ejemplo 104

N-(5-cloro-1-((3*S*, 4*S*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E104)



- 15 Una mezcla de **D1** (181 mg, 0.92 mmol), **D213** (210 mg, 0.76 mmol), X-phos (71 mg, 0.15 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0.07 mmol), y K₂CO₃ (314 mg, 2.28 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó 110°C bajo N₂ durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (acetonitrilo al 20-50 % en agua) para proporcionar el producto en bruto (100 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa [Welch XB C18 5 μ m 21.2 *150 mm, acetonitrilo al 10-70 % en H₂O, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 20 mL/min, t_R = 10.8 min] para proporcionar el compuesto del título **E104** (60 mg, 99.7 % ee) como un sólido blanco.

LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R = 3.85 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 8.92 min. (ID, CO₂: MEOH = 70:30, Flujo: Velocidad de flujo de CO₂: 2.1, Cosolvente: 0.899, contrapresión: 100, T = 39.9°C) La estereoquímica absoluta no se determinó.

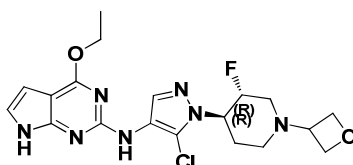
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 5H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -186.6.

E104 [α]_D = -6.63° (Concentración = 1.660 g/100mL, CHCl₃, T: 20.2°C)

30 Ejemplo 105

N-(5-cloro-1-((3*R*, 4*R*)-3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E105)



- 35 Una mezcla de **D1** (258 mg, 1.31 mmol), **D218** (300 mg, 1.09 mmol), X-phos (99 mg, 0.21 mmol), Pd₂(dba)₃ (90 mg, 0.10 mmol) y K₂CO₃ (451 mg, 3.27 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (acetonitrilo al 20-50 % en agua) para proporcionar el producto en bruto (200 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa [Welch XB C18 5 μ m 21.2 *150 mm, acetonitrilo al 10-70 % en H₂O, UV: 214 nm, velocidad de flujo: 20 mL/min, t_R = 11.0 min] para proporcionar el compuesto del título **E105** como un sólido blanco (100 mg, 99.5 % ee).

LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R = 3.85 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 6.87 min. (ID, CO₂: MeOH = 70:30, Flujo: Velocidad de flujo de CO₂: 2.1, Cosolvente: 0.899, contrapresión: 100, T = 39.9°C) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.51-4.41 (m, 5H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

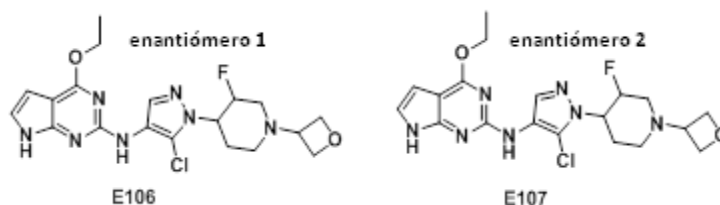
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -186.6;

$[\alpha]_D$ = +6.02° (Concentración=1.629 g/100mL, CHCl₃, T: 20.3°C)

Ejemplo 106 y 107

10 **Enantiómero 1: *cis*-*N*-(5-cloro-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-i)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piimidin-2-amina (E106)**

Enantiómero 2: *cis*-*N*-(5-cloro-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-i)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piimidin-2-amina (E107)



15 Una mezcla de **D1** (345 mg, 1.75 mmol), **D221** (400 mg, 1.46 mmol), X-phos (139 mg, 0.29 mmol), Pd₂(dba)₃ (132 mg, 0.14 mmol) y K₂CO₃ (604 mg, 4.38 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó durante la noche a 105°C bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 (acetonitrilo al 20-50 % en agua) para proporcionar el producto del título (150 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se separó adicionalmente mediante SFC para proporcionar los compuestos del título **E106** (40 mg, t_R = 5.5 min, 100 % ee) y **E107** (40 mg, t_R = 6.5 min, 99 % ee)

20 **E106**: LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R = 3.61 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 5.5 min. (Chiralpak OD-H 5 μ m 250 mm* 4.6 mm, CO₂: MeOH (DEA al 0.2 %) = 70:30, Flujo: Velocidad de flujo de CO₂: 2.1, Cosolvente: 0.899, contrapresión: 100, T = 39.9°C. Tiempo= 10 min.) La estereoquímica absoluta no se determinó

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.61-4.40 (m, 7H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -198.6.

E107: LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R = 3.615 min. (LCMS condición 3)

30 HPLC quiral: t_R = 6.5 min. (Chiralpak OD-H 5 μ m 250 mm* 4.6 mm, CO₂: MeOH (DEA al 0.2 %) = 70:30, Flujo: Velocidad de flujo de CO₂: 2.1, Cosolvente: 0.899, contrapresión: 100, T = 39.9°C. Tiempo= 10 min.) La estereoquímica absoluta no se determinó

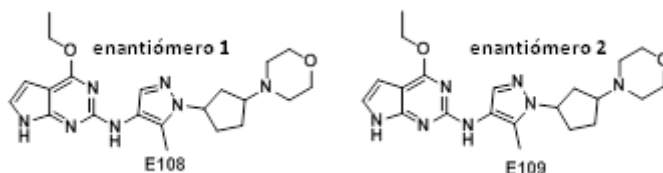
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.61-4.40 (m, 7H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

35 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -198.6.

Ejemplo 108 y 109

Enantiómero 1: (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E108)

5 **Enantiómero 2: (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E109)**



10 Una solución de **D1** (279 mg, 1.12 mmol), **D224** (242 mg, 1.23 mmol), X-phos (107 mg, 0.224 mmol), Pd₂(dba)₃ (101 mg, 0.113 mmol) y K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó durante la noche a 105°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=1:1) para proporcionar el racemato (243 mg) como un aceite marrón, que se separó mediante HPLC quiral y columna C18 (MeCN/H₂O= 30: 70) para proporcionar los compuestos del título **E108** (t_R= 5.753 min, 30 mg, 95.9 % ee) y **E109** (t_R = 7.195 min, 26 mg, 99.7 % ee).

E108: LCMS: 412 [M+H]⁺. t_R=2.970 min. (LCMS condición 3)

15 HPLC quiral: t_R=5.573 min. (IC 5 um 4.6 × 250 mm; Inyección: 8 ul; Fase móvil: Hex: EtOH: DEA = 50:50:0.2, Flujo: 1.0 ml/min, 254 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.38 (br s, 4H), 2.15-1.92 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

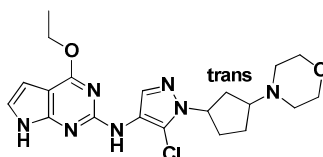
20 **E109:** LCMS: 412 [M+H]⁺. t_R=3.510 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R=7.195 min. (IC 5 um 4.6 × 250 mm; Inyección: 8 ul; Fase móvil: Hex: EtOH: DEA = 50:50:0.2, Flujo: 1.0 ml/min, 254 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.38 (br s, 4H), 2.15-1.92 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 110

Enantiómero 1: (*trans*)-*N*-(5-cloro-1-(3-morfolinociclopentil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E110)



30 A una solución de **D230** (181 mg, 0.67 mmol), **D1** (198 mg, 1.01 mmol), X-phos (64 mg, 0.134 mmol) y K₂CO₃ (290 mg, 2.11 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0.067 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: EtOAc) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E110** (23 mg, 10 % de rendimiento, 97.5% ee) como un sólido blanco.

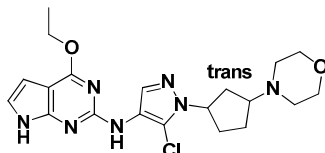
35 LCMS: 432 [M+H]⁺. t_R=3.936 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R=11.753 min. (IF 5 um, 4.6*250 mm, fase: Hex: EtOH = 60: 40, F: 1.0ml/min, W: 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

40 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 111

Enantiómero 2: (*trans*)-*N*-(5-cloro-1-(3-morfolinociclo-pentil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E111)



5 A una solución de **D231** (162 mg, 0.60 mmol), **D1** (178 mg, 0.90 mmol), X-phos (58 mg, 0.12 mmol) y K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.060 mmol) bajo N_2 . La reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E111** (62 mg, 20 % de rendimiento, 100 % ee) como un sólido blanco.

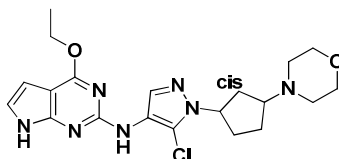
10 LCMS: 432 $[M+H]^+$. t_R = 3.401 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 8.594 min. (IF 5 μ m, 4.6*250 mm, fase: Hex: EtOH = 60: 40, F: 1.0ml/min, W: 230 nm, T = 30°C). La esteoquímica absoluta no se determinó.

15 1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 112

(cis)-N-(5-cloro-1-(3-morfolinociclo-pentil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E112)



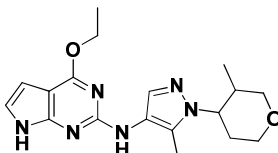
20 A una solución de **D234** (20 mg, 0.074 mmol), **D1** (16 mg, 0.081 mmol), X-phos (5,3 mg, 0.011 mmol) y K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.007 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna en C18 (ACN/ H_2O = 40-60 %) para proporcionar el compuesto del título **E112** (1,7 mg, 5 %) como un sólido blanco.

LCMS: 432 $[M+H]^+$. t_R = 3.37 min. (LCMS condición 3)

25 1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 113

30 **Enantiómero 1:** (*cis*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E113)



35 Una solución de **D242** (70 mg, 0.36 mmol), **D1** (109 mg, 0.43 mmol), X-phos (34 mg, 0.072 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0.036 mmol) y K_2CO_3 (148 mg, 1.08 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título **E113** (22.0 mg, rendimiento 17 %, 100 % ee).

LCMS: 357 $[M+H]^+$. t_R = 3.801 min. (LCMS condición 3)

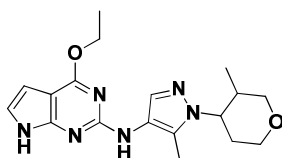
HPLC quiral: t_R = 4.54 min. (columna: ID; cosolvente: MeOH (0.2 DEA); velocidad de flujo de CO_2 : 2.1; velocidad de

flujo del cosolvente: 0.899; T = 40°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7.63 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

5 Ejemplo 114

Enantiómero 2: (*cis*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E114)



10 Una solución de **D243** (66 mg, 0.36 mmol), **D1** (109 mg, 0.43 mmol), X-phos (34 mg, 0.072 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.036 mmol) y K₂CO₃ (148 mg, 1.08 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título **E114** (55.8 mg, rendimiento 44 %, 100 % ee).

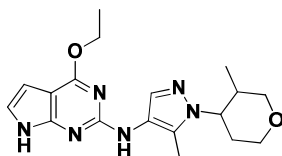
LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 3.802 min. (LCMS condición 3)

15 HPLC quiral: t_R = 3.76 min. (columna: ID; cosolvente: MeOH (0.2 DEA); velocidad de flujo de CO₂: 2.1; velocidad de flujo del cosolvente: 0.899; T = 40°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 115

20 **Enantiómero 1: (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E115)**



25 Una solución de **D244** (35 mg, 0.18 mmol), **D1** (55 mg, 0.22 mmol), X-phos (17 mg, 0.036 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.018 mmol) y K₂CO₃ (74 mg, 0.54 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título **E115** (22.6 mg, rendimiento 35%, 100 % ee).

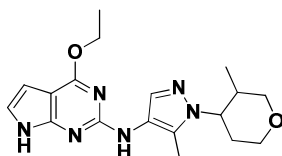
LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 3.791 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 6.87 min. (columna: IE; cosolvente: MeOH (0.2 DEA); velocidad de flujo de CO₂: 2.1; velocidad de flujo del cosolvente: 0.899; T = 40°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 116

35 **Enantiómero 2: (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-metil-1-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E116)**



Una solución de **D245** (35 mg, 0.18 mmol), **D1** (55 mg, 0.22 mmol), X-phos (17 mg, 0.036 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.018 mmol), K₂CO₃ (74 mg, 0.54 mmol) en dioxano (6 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título **E116** (15.0 mg, rendimiento 24%, 97,3% ee).

5 LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R = 3.791 min. (LCMS condición 3)

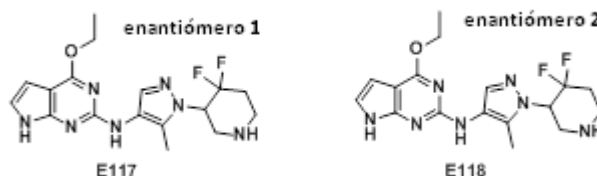
HPLC quiral: t_R = 6.12 min. (columna: IE; cosolvente: MeOH (0.2 DEA); velocidad de flujo de CO₂: 2.1; velocidad de flujo del cosolvente: 0.899; T = 40°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 117 y 118

Enantiómero 1: *N*-(1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E117**)

15 **Enantiómero 2:** *N*-(1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E118**)



20 A una solución de **D253** (760 mg, 1,592 mmol) en isopropanol (10 mL) se agregó HCl (7,64 mL, 38,2 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó para proporcionar el racemato (601 mg, 1,592 mmol, 100 % de rendimiento), 200 mg del cual se separó mediante SFC y se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂: metanol = 10: 1) para proporcionar los compuestos del título **E117** (30 mg, rendimiento 15 %, 100 % ee) y **E118** (45 mg, rendimiento 23 %, 99.1 % ee) como sólidos blancos.

E117: LCMS: 378 [M+H]⁺. t_R = 3.568 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 2.1 min. (columna IC, CO₂: MeOH: DEA = 60:40:0.2, Flujo: 1.799 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.71 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

E118: LCMS: 378 [M+H]⁺. t_R = 3.025 min. (LCMS condición 3)

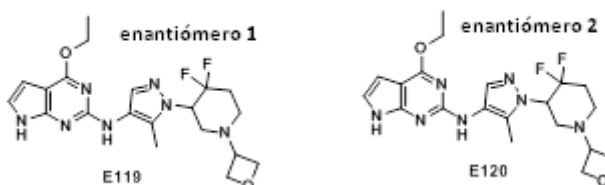
HPLC quiral: t_R = 3.66 min. (columna IC, CO₂: MeOH: DEA = 60:40:0.2, Flujo: 1.799 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 4H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

Ejemplo 119 y 120

Enantiómero 1: *N*-(1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E119**)

5 **Enantiómero 2:** *N*-(1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E120**)



10 A una solución de *N*-(1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.530 mmol) en DMF (10 mL) se agregó oxetan-3-ona (764 mg, 10.60 mmol) en partes, seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (337 mg, 1.590 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante columna inversa de C18 para proporcionar el racémico (200 mg, 0.461 mmol, 87 % de rendimiento), que se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título **E119** (9.2 mg, rendimiento 7.7 %, 96.5 % ee) y **E120** (8.1 mg, rendimiento 6.8 %, 70.9 % ee) como sólidos blancos.

E119: LCMS: 433 [M+H]⁺. *t*_R = 3.714 min. (LCMS condición 3)

15 HPLC quiral: *t*_R = 6.097 min. (OD-H 5 μm 4.6*250 nm, Hex: EtOH = 70:30, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm, T = 30°C). La esteoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 3H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

E120: LCMS: 433 [M+H]⁺. *t*_R = 3.714 min. (LCMS condición 3)

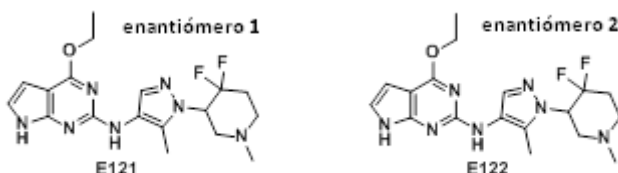
20 HPLC quiral: *t*_R = 7.588 min. (OD-H 5 μm 4.6*250 nm, Hex: EtOH = 70:30, Flujo: 1.0ml/min, 230 nm, T = 30°C). La esteoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.75-4.68 (m, 3H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 121 y 122

25 **Enantiómero 1:** *N*-(1-(4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E121**)

Enantiómero 2: *N*-(1-(4,4-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E122**)



30 A una solución de *N*-(1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (122 mg, 0.323 mmol), formaldehído (0.241 mL, 3.23 mmol) en DMF (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (206 mg, 0.970 mmol) a -10°C y la reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna C18, SFC y TLC preparativa (CH₂Cl₂: metanol = 12: 1) para proporcionar los compuestos del título **E121** (15 mg, rendimiento 17 %, 100 % ee) y **E122** (14 mg, rendimiento 16 %, 98.5 % ee) como sólidos blancos.

E121: LCMS: 391 [M+H]⁺. t_R = 3.236 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 2.96 min. Condición quiral: columna IC, CO₂: MeOH: DEA = 75:25:0.2, Flujo: 2.25 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

5 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.93(s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.51-4.32 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -102.79, -103.62, -116.14, -116.98.

E122: LCMS: 391 [M+H]⁺. t_R = 3.235 min. (LCMS condición 3)

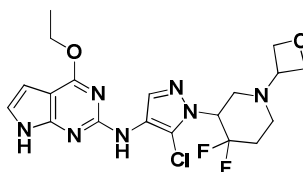
10 HPLC quiral: t_R = 4.08 min. Condición quiral: columna IC, CO₂: MeOH: DEA = 75:25:0.2, Flujo: 2.25 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 10.44(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.51-4.30 (m, 3H), 3.13 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.27-2.04 (m, 5H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -102.83, -103.72, -116.09, -116.94.

15 Ejemplo 123

Enantiómero 1: *N*-(5-cloro-1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E123)



20 A una solución de **D257** (280 mg, 0.96 mmol), **D1** (208 mg, 1.05 mmol), X-phos (69 mg, 0.14 mmol) y K₂CO₃ (795 mg, 5.76 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (88 mg, 0.096 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante la noche a 115°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna C18 (ACN/H₂O = 40-60 %) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire 19×150 mm; 25-65% B; A: H₂O (NH₄HCO₃ al 0.1 %) B: ACN; V = 20 mL/min; t_R = 12.6 min) para proporcionar el compuesto del título **E123** (55 mg, 13 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

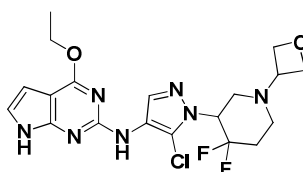
25 LCMS: 455 [M+H]⁺. t_R = 2.06 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 9.737 min. (Chiralpak OD-H 5 μ m, 4.6*250 mm, fase: Hex: EtOH = 70: 30, F: 1.0ml/min, W: 230 nm, T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52-4.79 (m, 7H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.13-2.35 (m, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 124

Enantiómero 2: *N*-(5-cloro-1-(4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E124)



35 A una solución de **D258** (280 mg, 0.96 mmol), **D1** (208 mg, 1.05 mmol), X-phos (69 mg, 0.14 mmol) y K₂CO₃ (795 mg, 5.76 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (88 mg, 0.096 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante la noche a 115°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante columna C18 (ACN/H₂O = 40-60 %) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Sunfire 19×150 mm; 25-65% B; A: H₂O (NH₄HCO₃ al 0.1 %) B: ACN; V = 20 mL/min; t_R = 12.6 min) para proporcionar el compuesto del título **E124** (42 mg, 10 %, 100 % ee) como un sólido amarillo.

40

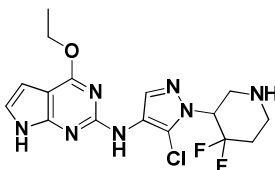
LCMS: 455 [M+H]⁺. t_R=2.06 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R=7.823 min. (Chiralpak OD-H 5µm, 4.6*250 mm, fase: Hex: EtOH = 70: 30, F: 1.0ml/min, W: 230 nm, T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

5 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52-4.71 (m, 7H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.13-2.35 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 125

Enantiómero 1: *N*-(5-cloro-1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-2-amina (E125)



10 A una solución de **D261** (40 mg, 0.080 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó HCl/dioxano (2 mL, 4 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en 5 mL de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Los extractos se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 30-50%) para proporcionar el compuesto del título **E125** (9 mg, rendimiento 28 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

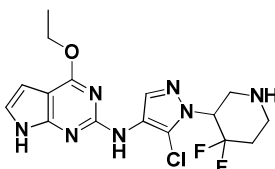
15 LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R=3.31 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R=7.523 min. (Chiralpak OD-H 5µm 4.6*250mm, Fase: Hex:EtOH=70:30; F:1.0 mL/min; W:230 nm; T:30). La estereoquímica absoluta no se determinó.

20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.04- 1.95 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 126

Enantiómero 2: *N*-(5-cloro-1-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-2-amina (E126)



25 A una solución de **D262** (55 mg, 0.110 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó HCl/dioxano (4 mL, 4 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en 50 mL de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 35-50%) para proporcionar el compuesto del título **E126** (17 mg, 28 % de rendimiento, 100 % ee) como un sólido blanco.

30 LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R=2.99 min. (LCMS condición 3)

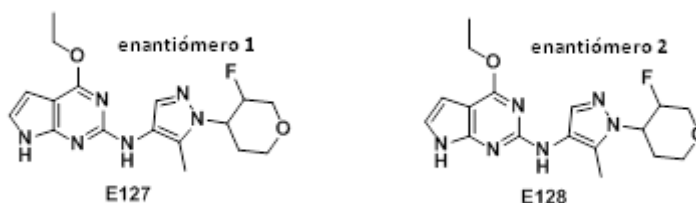
HPLC quiral: t_R=5.391 min. (Chiralpak OD-H 5µm 4.6*250mm, Fase: Hex:EtOH=70:30; F:1.0 mL/min; W:230 nm; T:30). La estereoquímica absoluta no se determinó.

35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 127 y 128

Enantiómero 1: (*cis*)-4-etoxi-*N*-(1-(3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E127)

5 **Enantiómero 2:** (*cis*)-4-etoxi-*N*-(1-(3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E128)



10 A una solución de **D268** (250 mg, 1.26 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó **D1** (311 mg, 1.58 mmol), Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0.126 mmol), X-phos (120 mg, 0.252 mmol) y K₂CO₃ (520 mg, 3.78 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna (PE:EA = 1:1 a 0:1) para proporcionar el racemato como un sólido amarillo (200 mg, rendimiento 44 %), que se separó adicionalmente mediante SFC para proporcionar el compuesto del título **E127** (11.1 mg, t_R = 4.72 min) y **E128** (13.0 mg, t_R = 5.92 min).

E127: LCMS: 361 [M+H]⁺. t_R = 3.506 min. (LCMS condición 3)

15 HPLC quiral: t_R = 4.72 min. Condición quiral: Chiralpak IE, 80-20-CO₂-MeOH, Flujo: 2.4; T = 39.9°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.83-4.58 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz): δ -203.4.

20 **E128:** LCMS: 361 [M+H]⁺. t_R = 3.522 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 5.92 min. Condición quiral: Chiralpak IE, 80-20-CO₂-MeOH, Flujo: 2.4; T = 39.9°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

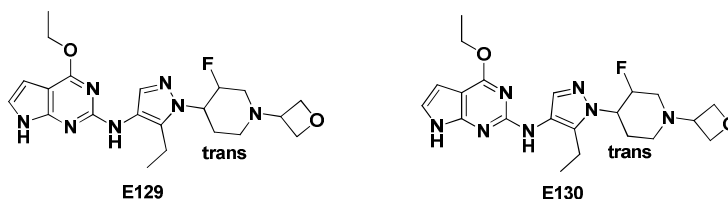
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.83-4.58 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz): δ -203.4.

Ejemplo 129 y 130

Enantiómero 1: (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-etil-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E129)

30 **Enantiómero 2:** (*trans*)-4-etoxi-*N*-(5-etil-1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E130)



35 A una solución de **D272** (125 mg, 0.47 mmol), **D1** (101 mg, 0.51 mmol), K₂CO₃ (259 mg, 1.88 mmol) y X-phos (41 mg, 0.071 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.047 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar el racemato deseado (80 mg, 75 %), que se separó mediante HPLC quiral (OJ-H 5 μm 4.6*250 mm fase: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm

T: 30) y columna en C18 (MeCN/H₂O = 35-55 %) para proporcionar los compuestos del título **E129** (14 mg, t_R = 8.735 min, 100 % ee) y **E130** (10 mg, t_R = 11.262 min, 97.5 % ee) como sólidos blancos.

E129: LCMS: 430 [M+H]⁺. t_R = 3.298 min. (LCMS condición 3)

5 HPLC quiral: t_R = 8.735 min. (Chiralcel OJ-H 5 μ m 4.6*250 mm fase: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.09-4.90 (m, 1H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

10 ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -189.1.

E130: LCMS: 430 [M+H]⁺. t_R = 3.298 min. (LCMS condición 3)

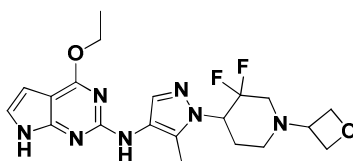
HPLC quiral: t_R = 11.262 min. (Chiralcel OJ-H 5 μ m 4.6*250 mm fase: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -189.1.

Ejemplo 131

20 **Enantiómero 1: N-(1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E131)**



25 A una mezcla de **D280** (70 mg, 0.26 mmol), **D1** (76 mg, 0.39 mmol) y K₂CO₃ (108 mg, 0.780 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó X-phos (45 mg, 0.090 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.050 mmol) bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante la noche a reflujo y luego se concentró. El residuo se diluyó en DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa y TLC preparativa (EA:MeOH = 20: 1) para proporcionar el compuesto del título **E131** como un sólido blanco (20 mg, 17 % de rendimiento, 99,5 % ee).

LCMS: 434 [M+H]⁺. t_R = 3.60 min. (LCMS condición 3)

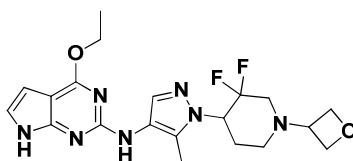
30 HPLC quiral: t_R = 7.39 min. (Chiralpak ID 5 μ m 4.6*250 mm, Cosolvente: MeOH F:2.1 mL/min; velocidad: 0,899) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.26- 2.36 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -107.3 (d, J = 242 Hz, 1F), -116.1 (d, J = 242, 1F).

35 Ejemplo 132

Enantiómero 2: N-(1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E132)



40 Una solución de **D281** (80 mg, 0.29 mmol), **D1** (90 mg, 0.45 mmol), X-phos (50 mg, 0.10 mmol), Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.050 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0.870 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó durante la noche a reflujo bajo nitrógeno.

La mezcla se evaporó y el residuo se suspendió en DCM y se filtró. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante HPCL preparativa y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (EA:MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto **E132** (20 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 434 [M+H]⁺. t_R =3.60 min. (LCMS condición 3)

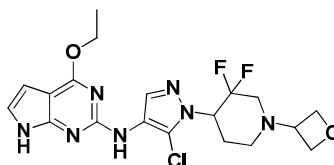
5 HPLC quiral: t_R =6.10 min. (Condición: Columna ID (4.6*250 mm, 5 um); (Cosolvente MeOH) La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (300MHz, METANOL-*d*₄) : δ 7.73 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.01-3.16 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.42-2.60 (m, 1H), 2.26- 2.35 (m, 4H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -107.3 (d, *J* = 242 Hz, 1F), -116.1 (d, *J* = 242, 1F).

Ejemplo 133

Enantiómero 1: *N*-(5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E133**)



15 A una solución de **D285** (100 mg, 0.342 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó **D1** (101 mg, 0.514 mmol), Pd₂(dba)₃ (63 mg, 0.068 mmol), X-phos (57 mg, 0.12 mmol) y K₂CO₃ (142 mg, 1.03 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EA:PE = 3:1) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E133** (11 mg, rendimiento 20 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

20 LCMS: 454 [M+H]⁺. t_R =3.353 min. (LCMS condición 3)

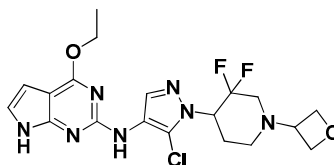
HPLC quiral: t_R =6.08 min. (Condición: Columna ID (4.6*250 mm, 5 um); Cosolvente MeOH; Velocidad de flujo: 0.899; Temp.: 40,2) La estereoquímica absoluta no se determinó.

25 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.69-4.59 (m, 4H), 4.57-4.50 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -107.2 (d, *J* = 241,0 Hz, 1F), -115.8 (d, *J* = 241,0, 1F).

Ejemplo 134

Enantiómero 2: *N*-(5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**E134**)



30 A una solución de **D286** (100 mg, 0.514 mmol) y **D1** (101 mg, 0.514 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó K₂CO₃ (142 mg, 1.03 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (63 mg, 0.068 mmol) y X-phos (57 mg, 0.12 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EA:PE = 3:1) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E134** (10 mg, rendimiento 7.0 %, 99,7% ee) como un sólido blanco.

35 LCMS: 454 [M+H]⁺. t_R =3.353 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R =7.12 min. (Condición: Columna ID (4.6*250 mm, 5 um); Cosolvente MeOH; Velocidad de flujo: 0.899; Temp.: 40,2) La estereoquímica absoluta no se determinó.

40 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 4H), 4.56-4.50 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.38-2.31 (m,

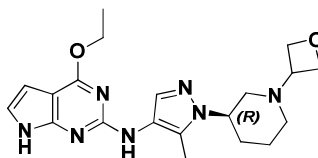
1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -107.2 (d, $J = 241,0$ Hz, 1F), -115.8 (d, $J = 241,0$, 1F).

$[\alpha]_D = +42.76^\circ$ (Concentración=0.29 g/100mL, CHCl_3 , T: 21.4°C)

Ejemplo 135

5 (R)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-amina (E135)



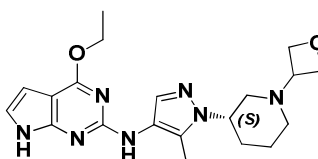
Una solución de **D1** (376 mg, 1.91 mmol), **D292** (300 mg, 1.27 mmol), X-phos (121 mg, 0.254 mmol), K_2CO_3 (525 mg, 3.81 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg, 0.127 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó durante la noche a 110°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E135** (40 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 3.50$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, $\text{METANOL-}d_4$): δ 7.63 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.74 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 136

(S)-4-etoxi-N-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-amina (E136)



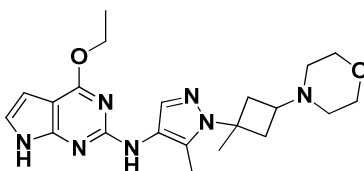
Una solución de **D1** (360 mg, 1.82 mmol), **D298** (280 mg, 1.19 mmol), X-phos (140 mg, 0.294 mmol), K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (121 mg, 0.132 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó durante la noche a 100°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **E136** (67,1 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 3.50$ min. (LCMS condición 3)

^1H NMR (300 MHz, $\text{METANOL-}d_4$): δ 7.63 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.73-4.56 (m, 4H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.77 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 137

4-etoxi-N-(5-metil-1-(1-metil-3-morfolinociclobutil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (E137)



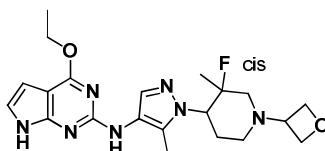
A una solución de **D304** (440 mg, 1.285 mmol), DIPEA (0.673 mL, 3.86 mmol) en DCM (15 mL) se agregó Ms-Cl (0.120 mL, 1.542 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó agua y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (10 mL), carbonato de potasio (887 mg, 6.42 mmol) y se agregó morfolino (2.238 mL, 25.7 mmol). La mezcla se irradió por microondas a 150°C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título **E137** (10 mg, 0.024 mmol, 1,892 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 2.060$ min. (LCMS condición 1)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (brs., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.44 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.56 (br. s., 4H), 2.74 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.38-2.48 (m, 4H), 2.27 (br. s., 4H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 138

- 5 **Enantiómero 1: (4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-yl)-[1-(3-fluoro-3-metil-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-amina (E138)**



- 10 A una solución de **D313** (230 mg, 0.86 mmol), **D1** (254 mg, 1.29 mmol) y K_2CO_3 (356 mg, 2.58 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó X-phos (82 mg, 0.172 mmol), seguido de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0.086 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante la noche a 100°C . La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título **E138** (12.9 mg, rendimiento 5 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

LCMS: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.361$ min. (LCMS condición 3)

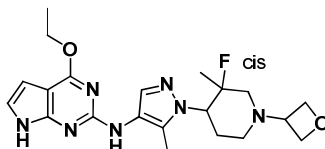
- 15 HPLC quiral: $t_R=5.756$ min. (Chiralpak OD-H 5 μm 4.6*250 mm, Fase: Hex : EtOH = 70 / 30, F: 1.0 mL / min, W: 230 nm, T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ 9.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.68-4.57 (m, 4H), 4.47 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 3H), 1.44 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J=23.7$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -142.8.

20 Ejemplo 139

- Enantiómero 2: (4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-yl)-[1-(3-fluoro-3-metil-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-amina (E139)**



- 25 A una mezcla de **D314** (240 mg, 0.90 mmol), **D1** (266 mg, 1.35 mmol) y K_2CO_3 (372 mg, 2.7 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó X-phos (86,0 mg, 0.18 mmol), seguido de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 0.090 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó durante la noche a 100°C . La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) y HPLC para proporcionar el compuesto del título **E139** (21.8 mg, rendimiento 6 %, 100 % ee) como un sólido blanco.

LCMS: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.892$ min. (LCMS condición 3)

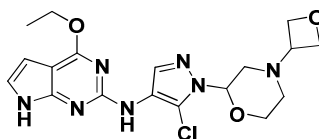
- 30 HPLC quiral: $t_R=7.305$ min. (Chiralpak OD-H 5 μm 4.6*250 mm, Fase: Hex : EtOH = 70 / 30, F: 1.0 mL / min, W: 230 nm, T: 30) La estereoquímica absoluta no se determinó.

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ 9.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.70-4.51 (m, 4H), 4.47 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.44 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J=23.1$ Hz 3H).

- 35 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -142.8 (s, 1F),

Ejemplo 140

(±)-*N*-(5-cloro-1-(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E140)



5 A una solución de **D320** (70 mg, 0.27 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó **D1** (106 mg, 0.54 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol), X-phos (26 mg, 0.054 mmol) y K₂CO₃ (112 mg, 0.81 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. Se agregó además **D1** (106 mg, 0.54 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol), X-phos (26 mg, 0.054 mmol) y K₂CO₃ (112 mg, 0.81 mmol); la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C bajo tN₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó con TLC preparativa (PE: EA= 1:10) y luego C18 (CH₃CN/H₂O al 10-20 %) para proporcionar el compuesto del título **E140** (18 mg, rendimiento 16 %) como un aceite incoloro.

10

LCMS: 420 [M+H]⁺. t_R=3.17 min. (LCMS condición 3)

15 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.77 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

15

De manera alternativa, **E140** también se podría preparar mediante el siguiente procedimiento:

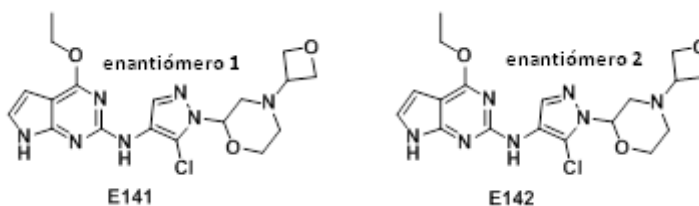
20 A una solución de **D320** (205 mg, 0.79 mmol) en dioxano (80 mL) se agregó **D1** (391 mg, 1.99 mmol), Pd₂(dba)₃ (145 mg, 0.16 mmol), X-phos (150 mg, 0.32 mmol) y K₂CO₃ (327 mg, 2.37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 mL), EA (20 mL) y luego se separó. La capa acuosa se extrajo con EA (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró. EL producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN al 25-50 %/H₂O) y cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA=5:1 a 1:10) para proporcionar el título **E140** (149 mg) como un aceite incoloro.

20

Ejemplo 141 y 142

25 **Enantiómero 1**: *N*-(5-cloro-1-(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E141)

Enantiómero 2: *N*-(5-cloro-1-(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E142)



30 Los compuestos del título **E141** (39.8 mg, rendimiento 19 %, t_R = 5.885 min, 100 % ee) y **E142** (31.5 mg, rendimiento 15 %, t_R = 7.295 min, 94.1 % ee) se obtuvieron como sólidos blancos mediante separación de **E140** (147 mg) utilizando HPLC quiral (chiralpak IC 5 um 4.6* 250 mm, fase: MeOH: EtOH = 50: 50, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T = 30°C).

E141: LCMS: 420 [M+H]⁺. t_R=3.729 min. (LCMS condición 3)

35 HPLC quiral: t_R=5.89 min. (chiralpak IC 5um 4.6* 250 mm, fase: MeOH: EtOH = 50: 50, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

35

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.76 (dd, *J*=3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J*=3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.59 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

40 [α]_D = +59.5° (Concentración=0.447 g/100mL, CHCl₃, T: 18.5°C)

40

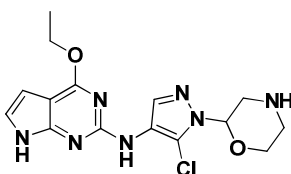
E142: LCMS: 420 [M+H]⁺. t_R = 3.712 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 7.29 min. (chiralpak IC 5um 4.6* 250 mm, fase: MeOH: EtOH = 50: 50, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

5 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 143

Enantiómero 1: *N*-(5-cloro-1-(morfolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E143)



15 A una solución de **D365** (90 mg, 0.19 mmol) en DCM anhidro (9 mL) se agregó ZnBr₂ (224 mg, 0.98 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (20 mL, sat.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se extrajo con DCM (6 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con C18 (CH₃CN al 20-30 %/H₂O) para proporcionar el compuesto del título **E143** (53 mg, rendimiento 75 %, 92.2 % ee) como un sólido blanco.

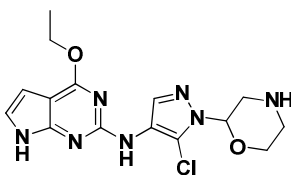
LCMS: 364 [M+H]⁺. t_R = 3.52 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 6.15 min. (chiralpak IC 5um 4.6* 250 mm, fase: Hex: EtOH = 60: 40, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 144

Enantiómero 2: *N*-(5-cloro-1-(morfolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E144)



30 A una solución de **D366** (180 mg, 0.388 mmol) en DCM anhidro (20 mL) se agregó ZnBr₂ (530 mg, 2.356 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (50 mL, sat.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con C18 (CH₃CN al 20-30 %/H₂O) para proporcionar el compuesto del título **E144** (105 mg, rendimiento 74 %, 100% ee) como un sólido blanco.

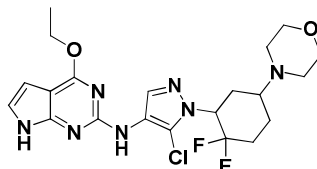
LCMS: 364 [M+H]⁺. t_R = 3.52 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 11.59 min. (chiralpak IC 5um 4.6* 250 mm, fase: Hex: EtOH = 60: 40, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T = 30°C). La estereoquímica absoluta no se determinó.

35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 145

(±)-*trans-N*-(5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E145)



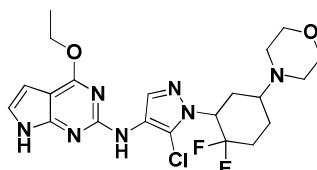
- 5 A una solución de **D329** (130 mg, 0.405 mmol) en isobutanol (10 mL) se agregó K₂CO₃ (280 mg, 2.026 mmol), Pd₂dba₃ (37.1 mg, 0.041 mmol), **D1** (96 mg, 0.486 mmol) y X-phos (38.6 mg, 0.081 mmol). La reacción se irradió por microondas a 110°C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título **E145** (31 mg, 0.052 mmol, 12,84 % de rendimiento).

LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R = 2.472 min. (LCMS condición 1)

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 2.32, 3.30 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 1.83, 3.30 Hz, 1H), 4.76-4.96 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.85 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.28 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 11.62 Hz, 1H), 2.52-2.59 (m, 4H), 2.31-2.44 (m, 1H), 1.98-2.24 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 13.45 Hz, 1H), 1.44-1.62 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.97 Hz, 3H).

Ejemplo 146

- 15 (±)-*cis-N*-(5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E146)



- 20 A una solución de **D331** (160 mg, 0.499 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó K₂CO₃ (345 mg, 2.494 mmol), Pd₂dba₃ (45.7 mg, 0.050 mmol), **D1** (99 mg, 0.499 mmol) y X-phos (47.6 mg, 0.100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título **E146** (7 mg, 0.015 mmol, 2,91 % de rendimiento).

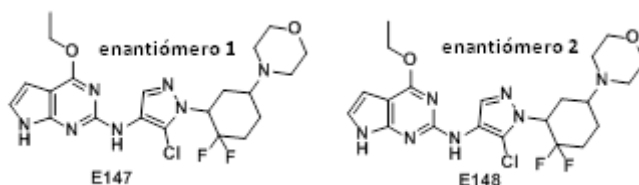
LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R = 2.731 min. (LCMS condición 1)

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 2.32, 3.30 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 1.96, 3.42 Hz, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.01 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.03 Hz, 4H), 2.66 (br. s., 1H), 2.44 (br. s., 4H), 2.37 (d, *J* = 11.49 Hz, 1H), 1.99-2.30 (m, 4H), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 6.97 Hz, 3H).

Ejemplo 147 y 148

Enantiómero 1: *trans-N*-(5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E147)

- 30 Enantiómero 2: *trans-N*-(5-cloro-1-(2,2-difluoro-5-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E148)



Los compuestos del título **E147** (36 mg, rendimiento 18 %, 100 % ee) y **E148** (33 mg, rendimiento 17 %, 98.7 % ee) se obtuvieron como sólidos blancos mediante la separación de **E145** (198 mg, 0.410 mmol) utilizando HPLC preparativa quiral y TLC preparativa (CH₂Cl₂: metanol = 12: 1).

E147: LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R = 3.608 min. (LCMS condición 3)

HPLC quiral: t_R = 6.636 min. Condición quiral: IC columna: 5 μ m, 4.6*250 mm, Fase: Hex: EtOH = 60: 40, velocidad de flujo: 1 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

5 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -102.74, -103.37, -115.36, -115.99.

E148: LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R = 4.067 min. (LCMS condición 3)

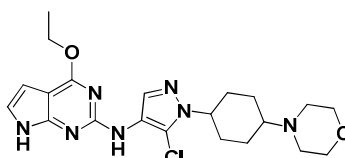
10 HPLC quiral: t_R = 7.961 min. Condición quiral: IC columna: 5 μ m, 4.6*250 mm, Fase: Hex: EtOH = 60: 40, velocidad de flujo: 1 ml/min, 230 nm). La estereoquímica absoluta no se determinó.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 6H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.03-1.74 (m, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -102.74, -103.37, -115.39, -116.02.

15 Ejemplo 149

***N*-(5-cloro-1-(4-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-2-amina (E149)**



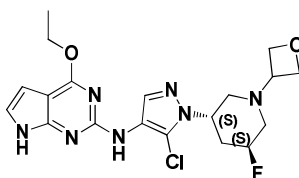
20 Una solución de **D1** (168 mg, 0.852 mmol), **D336** (202,1 mg, 0.710 mmol), X-phos (67,7 mg, 0.142 mmol), K₂CO₃ (490 mg, 3.55 mmol) y Pd₂(dba)₃ (65,0 mg, 0.071 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 120°C durante 5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con EA (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/DCM: 0 a 15 %) y luego MDAP (base) para proporcionar el compuesto del título **E149** (8.6 mg, 0.019 mmol, 2.72 % de rendimiento).

LCMS: 446[M+H]⁺. t_R = 2.446 min. (LCMS condición 1)

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.28 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.24 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 7.01 Hz, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 4H), 2.41 (br. s., 4H), 1.98-2.21 (m, 5H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.09 Hz, 3H).

Ejemplo 150

30 ***N*-(5-cloro-1-((3*S*, 5*S*)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E150)**



35 A una solución de **D349** (60 mg, 0.22 mmol), **D1** (51 mg, 0.263 mmol), X-phos (15 mg, 0.033 mmol) y K₂CO₃ (181 mg, 1.30 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.022 mmol) bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante la noche a 115°C. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 (ACN/H₂O = 35-55 %) para proporcionar el compuesto del título **D150** (9,5 mg, 11 %) como un sólido blanco.

LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R = 4.233 min. (LCMS condición 3)

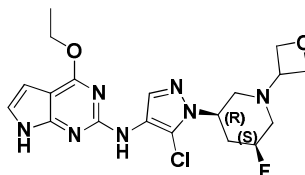
40 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.88-4.81 (m, 0.5H), 4.75-4.55 (m, 7.5H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.46 (t, J =

7.2 Hz, 3H).

^{19}F NMR (386 MHz, CDCl_3): δ -183.4.

Ejemplo 151

5 **N-(5-cloro-1-((3*R*,5*S*)-5-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (E151)**



10 A una solución de **D363** (230 mg, 0.839 mmol), **D1** (249 mg, 1.26 mmol), X-phos (120 mg, 0.252 mmol) y K_2CO_3 (463 mg, 3.36 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (155 mg, 0.168 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 115°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna en C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} = 35\text{-}50\%$) para proporcionar el compuesto del título **E151** (94 mg, 26 %) como un sólido blanco.

LCMS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R = 3.937$ min. (LCMS condición 3)

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$): δ 11.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.48-4.40 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.34-2.13 (m, 4H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

F. Datos biológicos

20 Tal como se estableció anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la cinasa LRRK2 y son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por LRRK2. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un inhibidor de la cinasa LRRK2, así como tejido y modelos in vivo.

Producción de 6His-Tev-LRRK2 (1326-2527)

25 Los residuos 1326-2527 que codifican el ADNc de LRRK2 fueron recibidos de Dundee University (se describen en M. Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 407-417). Este fragmento génico se subclonó en pFB-HTb (Invitrogen) utilizando los sitios de restricción BamHI y NotI. El plásmido de LRRK2 se recombinó en el genoma baculovirus según el protocolo BAC-a-BAC descrito por Invitrogen. La transfección en células de insectos de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó utilizando Cellfectin (Invitrogen), según el protocolo del fabricante para generar cepas de baculovirus P1 y P2.

30 Se cultivaron células Sf9 en medio de cultivo HyClone SFX (Thermo Scientific) a 27°C , 80 rpm en matraz de agitación hasta que se obtuvo un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se cultivaron en un biorreactor Wave con un volumen de trabajo de 20 litros (GE Healthcare) a 27°C , oxígeno disuelto al 50 % y una velocidad de agitación de 22 rocas por minuto, ángulo de roca de 10 grados 200 ml/min de aire con una concentración de células de aproximadamente 6×6 células/ml. Las células se infectaron con Baculovirus P2 con una multiplicidad de infección (MOI) de 3. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 48 horas. Las células infectadas se retiraron del medio de cultivo mediante centrifugación a 2500 g utilizando una centrífuga Sorvall RC 3C Plus a 2500 g durante 20 minutos. El sedimento celular se congeló inmediatamente y posteriormente se suministró para su purificación.

35 Un sedimento de 260 g se dejó descongelar en un baño de agua a 27°C con 800 ml de amortiguador de lisis/amortiguador A (Tris-HCl 50 mM pH 8.5, NaCl 300 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 %, 1 ml/L de cóctel inhibidor de proteasa completa de calbiochem y benzonasa (50 $\mu\text{l}/800$ ml)) antes de someterse a un homogeneizador dounce en hielo utilizando 20 golpes cada 100 ml. La suspensión se envasó en hielo y se sonicó a una amplitud de 50 % durante 3 min y 10 s encendido/apagado utilizando una sonda de $\frac{3}{4}$ ". Luego, la suspensión se centrifugó a 100 000 g durante 40 90 min a 4°C .

45 El lisado (700 ml) se decantó a partir del sedimento insoluble y se puso en contacto durante 3h a 4°C con 10 ml de resina Ni NTA unida a His por medio de mezclado de extremo sobre extremo. La resina se recuperó mediante centrifugación, 3000g, 5 min a 4°C , y se envasó en una columna XK16. Luego, la columna se lavó con 10 volúmenes de columna del amortiguador A, 10 volúmenes de columna del amortiguador B (amortiguador A + NaCl 1 M) y 10 volúmenes de columna del amortiguador C (amortiguador A + imidazol 20 mM). Luego la columna se eluyó con 15 volúmenes de columna del amortiguador D (amortiguador A + imidazol 300 mM), recolectando fracciones de 2 ml. Todos los lavados y la elución se llevaron a cabo a 4 ml/min.

Las fracciones identificadas mediante SDS-PAGE por contener proteína de interés se agruparon y se cargaron

directamente en una columna de 320 ml SEC Superdex 200 pg que se equilibró previamente con el amortiguador E (Tris-HCl 50 mM pH 8.5, NaCl 300 mM, glicerol al 10 %, DTT 1 mM). La columna se cargó y se eluyó con 1,2 volúmenes de columna del amortiguador E a 2 ml/min recolectando fracciones de 2 ml.

5 Las fracciones identificadas mediante SDS-PAGE por contener proteína de interés se analizaron para determinar su actividad.

Producción de LRRKtida largo de biotina

10 El péptido (biotina-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) se ensambló a una escala de 0.2 mM utilizando síntesis del péptido de fase sólida FMOC en un sintetizador de péptidos automático ACT 357 MPS. El péptido en bruto resultante se escindió de la resina utilizando una mezcla 95: 2.5: 2.5 de ácido trifluoroacético: triisopropilsilano: agua. El péptido en bruto escindido se purificó mediante HPLC de fase inversa, con elución de un gradiente al 5-35 % de ácido trifluoroacético al 0.1 %/acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0.1 %/agua.

Producción de LRRKtida para el ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2

15 El péptido 'LRRKtida' H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH se sintetizó de la siguiente manera. El péptido protegido se ensambló en un sintetizador de fase sólida utilizando resina de Wang cargada previamente y utilizando protocolos de síntesis de Fmoc estándares. El péptido en bruto se obtuvo después de la escisión de la resina con una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA), triisopropilsilano y agua (95:2.5:2.5) durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se purificó utilizando una columna de fase inversa C18 utilizando un gradiente de TFA al 0.1 %-agua amortiguada/acetonitrilo. Se analizaron las fracciones resultantes y las fracciones >95 % puras según HPLC analítica y que proporcionaron el peso molecular correcto (mw) (mediante espectrometría de masas de MALDI-TOF) se agruparon y se congelaron en seco. El material final se analizó mediante HPLC y espectrometría de masas de MALDI-TOF.

Ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima de LRRK2 recombinante

25 Este ensayo para la inhibición de LRRK2 se basa en la detección de la fosforilación del péptido 'LRRKtida largo' (biotina-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) utilizando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Este utiliza un donante quelado de europio etiquetado con un anticuerpo, W-1024 (Eu) y aceptor de estreptavidina Surelight APC (APC). Cuando se encuentran próximos, la excitación de Eu a 330 nm conduce a la transferencia de energía al APC con emisión de luz a 665 nm.

Protocolo de ensayo

- 30 1. Un compuesto de prueba 10 mM se disolvió en DMSO al 100 % y se diluyó en serie 1 en 4. Luego, se agregó 100 nL a una placa negra de volumen bajo de 384 pocillos, con excepción de las columnas 6 y 18. Se agregó 100 nL de DMSO a las columnas 6 y 18 como pocillos de control. La dilución en el ensayo proporcionó una concentración de ensayo máxima final del compuesto de prueba de 166.67 μ M
- 35 2. Se agregó 3 μ L de 'solución enzimática' que contenía 120 nM de 6HIS-Tev-LRRK2 recombinante purificada (1326-2527) en amortiguador de ensayo (Hepes 50 mM (pH 7.2), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 5 %, triton X-100 al 0.0025 % y DTT 1 mM) a todos los pocillos con excepción de la columna 18 utilizando un dispensador combi de gotas múltiples, lo que proporcionó una concentración de ensayo final de enzima de LRRK2 de 60 nM. Se agregó 3 μ L de amortiguador de ensayo únicamente a la columna 18 utilizando un dispensador combi de gotas múltiples como una inhibición de 100 %, sin control enzimático. La columna 6 (enzima más DMSO) proporcionó una inhibición de 0 %. Luego se incubaron las placas de prueba durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- 40 3. Se agregó 3 μ L de solución de sustrato que contenía sustrato peptídico de LRRKtida largo de biotina 2 μ M y ATP 20 μ M a todos los pocillos de la placa utilizando un dispensador combi de gotas múltiples, lo que proporcionó una concentración de ensayo final de LRRKtida largo de biotina de 1 μ M y ATP 10 μ M. Luego se incubaron las placas de prueba durante 2 horas a temperatura ambiente. (La incubación puede variar dependiendo de la tasa y la linealidad de reacción con diferentes lotes enzimáticos diferentes).
- 45 4. Se agregó 6 μ L de 'solución de detección' que contenía estreptavidina SureLight® APC 200 nM, anticuerpo de IgG anti-conejo etiquetado con Eu-W1024 2 nM y una dilución 1:500 de anticuerpo policlonal de fosfo-ezrina (Thr567)/radixina (Thr564)/moesina (Thr558) en amortiguador de ensayo de 'detección' (Hepes 50 mM (pH 7.2), EDTA 60 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 5 % y triton X al 0.0025 %) a todos los pocillos de la placa utilizando un dispensador combi de gotas múltiples. Luego se incubaron las placas de prueba durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y luego se leyeron en un lector de placas adecuado (Excitación 330 nm, emisión 620 nm (Eu) y 665 nm (APC)). Los datos se analizaron utilizando el software ActivityBase (IDBS). Las diluciones y concentraciones de los reactivos se determinaron de lote a lote.
- 55

Ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2

Este ensayo para la inhibición de la cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2) se basa en la medición directa del péptido 'LRRKtida' (LRRKtida: RLGRDKYKT*LRQIRQ (H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH utilizado para este análisis)) y el 'LRRKtida' fosforilado utilizando un ensayo de espectrometría de masas de alto rendimiento RapidFire. Los inhibidores se definen como compuestos que reducen la conversión del LRRKtida en fosfo-LRRKtida.

Protocolo de ensayo

1. Un compuesto de prueba 10 mM se disolvió en DMSO al 100 % y se diluyó en serie 1 en 4. Luego, se agregó 100 nL de esta serie de dilución a una placa de polipropileno de 384 pocillos con fondo en v, con excepción de las columnas 6 y 18. Se agregó 100 nL de DMSO a las columnas 6 y 18 como pocillos de control. La dilución en el ensayo proporcionó una concentración de ensayo máxima final del compuesto de prueba de 166.67µM

2. Se agregó 5 µL de 'solución enzimática' que contenía 120 nM de 6HIS-Tev-LRRK2 recombinante purificada (1326-2527) en amortiguador de ensayo (Hepes 50m M (pH 7.2), MgCl₂ 10mM, NaCl150mM, glicerol al 5 %, triton X-100 al 0.0025 % y DTT 1mM) a todos los pocillos con excepción de la columna 18 utilizando un dispensador combi de gotas múltiples, lo que proporcionó una concentración de ensayo final de enzima de LRRK2 de 60 nM. Se agregó 5 µL de amortiguador de ensayo únicamente a la columna 18 utilizando un dispensador combi de gotas múltiples como uncontrol de inhibición de 100 %, la columna 6 (enzima más DMSO) proporcionó una inhibición de 0 %. Luego se incubaron las placas de prueba durante 30 minutos a temperatura ambiente.

3. Se agregó 5 µL de solución de sustrato' que contenía sustrato peptídico de LRRKtida largo de biotina 50 µM y ATP 40 µM a todos los pocillos de la placa utilizando un dispensador combi de gotas múltiples, lo que proporcionó una concentración de ensayo final de LRRKtida de 25 µM y ATP 10 µM. Luego se incubaron las placas de prueba durante 1 hora a temperatura ambiente. (La incubación puede variar dependiendo de la tasa y la linealidad de reacción con diferentes lotes enzimáticos diferentes).

5. Se agregó 50 µL de ácido fórmico al 1 % en agua de grado de laboratorio a todos los pocillos para inactivar la reacción, y las placas se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos. Luego, las placas de prueba se analizaron en un Sistema de extracción de fase sólida de alto rendimiento Agilent RapidFire acoplado a un espectrómetro de masas triple de cuatro polos AB Sciex API 4000 con la siguiente configuración:

Las diluciones y concentraciones de los reactivos se determinaron de lote a lote.

Configuraciones de RapidFire:

- Altura de Sip = 2 mm, Aspirado = 500 ms, Tiempo de carga = 3000 ms, Tiempo de elución = 3000 ms, Equilibrio=500 ms,
 - Velocidades de flujo: bomba 1 = 1.5 mL/min, bomba 2 1.25 mL/min bomba 3 =0.8 mL/min
 - Configuraciones del espectrómetro de masas
 - Configuraciones de detección de LRRKtida: Q1 masa 644.8Da, Q3 masa 638.8, potencial de desagrupamiento 76 voltios, energía de colisión 37 voltios, CXP 34 voltios
 - Configuraciones de detección de fosfo-LRRKtida: Q1 masa 671.4 Da, Q3 masa 638.8, potencial de desagrupamiento 76 voltios, energía de colisión 37 voltios, CXP 34 voltios.
 - Se utilize un cartucho C4 y los amortiguadores de ejecución fueron: A ácido fórmico (acuoso) al 0.1 % en agua B ácido fórmico (orgánico) al 0.1 %, acetonitrilo al 80 %, agua al 20 %
5. Los datos se analizaron utilizando el software ActivityBase (IDBS). Se calculó un porcentaje de conversión de LRRKtida en fosfo-LRRKtida utilizando la siguiente fórmula:

% de conversión= (área pico del producto de fosfo-LRRKtida / (área pico del producto de fosfo-LRRKtida + área pico del sustrato de LRRKtida))*100

Ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante

Para determinar la actividad de los compuestos contra la actividad de la cinasa LRRK2 en las células, se utilizó la modulación dependiente de la cinasa LRRK2 observada de la fosforilación de LRRK2 Ser 935 (Dzamko *et al.*, 2010, Biochem. J. 430: 405-413) para desarrollar un inmunoensayo cuantitativo basado en placas de 384 pocillos de la fosforilación de LRRK2 Ser935 en la línea celular de neuroblastomas humana SH-SY5Y, modificada para que exprese la proteína LRRK2 recombinante de longitud completa.

Se obtuvo un virus de BacMam virus que expresaba LRRK2 recombinante de longitud completa de Invitrogen y se amplificó mediante la inoculación de células SF-9 en MOI 0.3 durante 4-5 días en medio Sf-900 III SFM complementado con suero fetal bobino al 3 %. Luego, se centrifugaron los cultivos celulares infectados a 2000 g durante 20 minutos,

se determinó la titulación del sobrenadante viral mediante ensayo de placas anti-gp64 y se almacenó a 4 °C.

El anticuerpo policlonal de oveja LRRK2 Ser935 anti-fosfo prificado por afinidad (Dzamko *et al.*, 2010, Biochem. J. 430: 405-413) se biotiniló por medio de métodos estándares (PerkinElmer). El anticuerpo policlonal de conejo anti-LRRK2 se obtuvo de Novus Biologicals. El kit de Proteína A IgG AlphaScreen (que incluye el aceptor y las perlas del donante) se obtuvo de Perkin Elmer.

Se cultivaron células SH-SY5Y en medio DMEM/F12 con suero fetal bobino dialisado al 10 % y se recogieron mediante tratamiento con tripsina-EDTA al 0.5 % durante 5 minutos a 37 °C seguido de centrifugación a 1000 rpm durante 4 minutos. El sedimento celular se suspendió nuevamente en medio de suero reducido Opti-MEM (Invitrogen) con 200 000 células/ml y se mezcló con virus de BacMam LRRK2 a MOI=50. Luego, se dispensaron 50 µl de soluciones celulares para cada pocillo de una placa de 384 pocillos y se incubaron a 37°C, CO₂ 5 % durante 24 horas.

Serial dilutions of test compounds were prepared in Opti-MEM reduced serum media (Invitrogen) and 5.6µl transferred from compound plate to cell assay plate to achieve a top final assay concentration of 10µM. DMSO was used in certain wells as controls. Cells were incubated at 37°C, 5% CO₂ for 60 minutes. The medium was then removed and cells lysed by addition of 20ul cell lysis buffer (Cell Signaling Technology) and incubation at 4 °C for 20 minutes. 10ul of antibody/acceptor bead mix [(1/1000 biotinylated-pS935 LRRK2 antibody, 1/1000 total-LRRK2 antibody, 1/100 Acceptor beads in AlphaScreen detection buffer (25mM Hepes (pH 7.4), 0.5% Triton X-100, 1mg/ml Dextran 500 and 0.1% BSA)] was then added to each well and plates incubated for 2 hours at ambient temperature in the dark. 10 µl of donor beads solution (1/33.3 donor beads in AlphaScreen detection buffer) was then added to each well. Following incubation for a further 2 hours at ambient temperature in the dark, plates were read on an EnVision™ plate reader at emission 520-620nm with excitation 680nm. Dose response curve data was based on sigmoidal dose-response model.

Datos farmacológicos

Los compuestos de los Ejemplos E1-E151 se analizaron en el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima de LRRK2 recombinante, el ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante, y/o el ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos E1-E151 inhiben la actividad de la cinasa LRRK2 en al menos un ensayo.

El valor de pIC₅₀ para cada compuesto se indicó en al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en la presente pueden tener variaciones razonables dependiendo de los procedimientos y condiciones específicas utilizadas por quien lleva a cabo los experimentos.

Los compuestos de los Ejemplos E1-E151 se analizaron en el ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante y presentaron una pIC₅₀ ≥ 5.0. Los compuestos de los ejemplos E1, E3, E4, E8-E11, E14-E18, E21, E22, E26-E31, E34-E59, E62-E68, E70, E73-E78, E81-88, E92-111, E113-117, E119-125, E128, E130-E143, E145-E146, y E148-E151 presentaron una pIC₅₀ ≥ 7.0.

Los compuestos de los Ejemplos E1-E6, E9-E17, E19, E21, E23-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88, y E90-97 se analizaron en el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima de LRRK2 recombinante y presentaron una pIC₅₀ ≥ 5.0. Los compuestos de los Ejemplos E1-E4, E9-E17, E19, E21, E24, E28-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88, y E90-E97 presentaron ≥7.0.

Los compuestos de los Ejemplos E11, E31, E53, E54, E58-E60, E65, E74, E86, E98, E100, E102-109, E113-121, E123-E124, E127-E128, E131, E134-E137, E139, y E150 se analizaron en el ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2 y presentaron una pIC₅₀ ≥ 7.0.

Por ejemplo, los valores de pIC₅₀ valores del ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante y el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima de LRRK2 recombinante para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo nº	Ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante (pIC ₅₀)	Ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima de LRRK2 recombinante (pIC ₅₀)
E3	7.1	7.9
E14	7.2	7.9
E37	7.6	9
E38	7.6	9.1
E40	7.8	8.3
E41	7.8	8
E44	7.2	8.1
E45	7.7	8
E52	7.9	8.1
E56	7.8	8.1

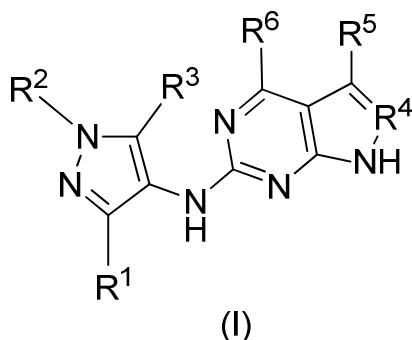
ES 2 802 174 T3

Por ejemplo, los valores de pIC50 del Ensayo alfaScreen LRRK2 celular recombinante y el Ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2 para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo nº	Ensayo alfaScreen de LRRK2 celular recombinante (pIC50)	Ensayo de espectrometría de masas de la inhibición de LRRK2 (pIC50)
E86	7.4	8
E100	7.5	8.1
E104	7.5	8.1
E105	7.6	8.1
E113	7.6	8
E117	8.6	7.9
E 121	9.2	8
E123	7	7.9
E124	9.1	8
E 134	8.3	8.1
E141	7.8	8.1
E150	7.5	7.9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



donde

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, y halo;

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN;

o R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde

n es 0, 1 o 2,

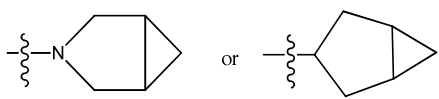
10 cada aparición de R_a y R_b es independientemente H o metilo,

Y es

1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetaniilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo;

15 2) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, u oxetaniilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo, o

3)



20 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y halo;

R⁴ es CH o N;

R⁵ es H, CN o metilo; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

25 2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1, donde R¹ es H o metilo.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0, 1 o 2, e Y es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo y OH.

30 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es -(CR_aR_b)_n-Y, donde n es 0, 1 o 2, cada aparición de R_a y R_b son independientemente H o metilo, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetaniilo, haloalquilo C₁₋₃ y morfolinilo.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es -(CH₂)_n-Y, donde n es 0, 1 o 2 e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃ y morfolinilo.

5 6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0, 1 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en azetidínilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, y morfolinilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH y oxetanilo.

10 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es -(CH₂)_n-Y, n es 0 o 2, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo y morfolin-4-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo y oxetanilo.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R³ es Cl o metilo.

15 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁴ es CH.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R⁵ es H o metilo.

20 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R⁶ es etoxi.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1, donde

R¹ es H,

25 R² es -(CH₂)_n-Y, donde n es 0, e Y es un heterociclilo con cuatro a seis miembros que se selecciona del grupo que consiste en piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo y morfolin-2-ilo, donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en metilo, OH, halo y oxetanilo,

R³ es halo,

R⁴ es CH,

R⁵ es H, y

30 R⁶ es alcoxilo C₁₋₃.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este según la reivindicación 1, donde

R¹ es H,

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, alcoxilo C₁₋₃, halo, y CN; o

35 R² es -(CR_aR_b)_n-Y;

donde

n es 0, 1 o 2,

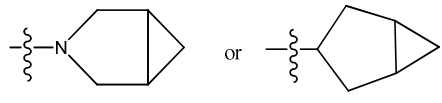
cada aparición de R_a y R_b es independientemente H o metilo,

Y es

40 1) un heterociclilo con cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo;

45 2) un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halo, OH, u oxetanilo, haloalquilo C₁₋₃, y morfolinilo, o

3)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y Cl;

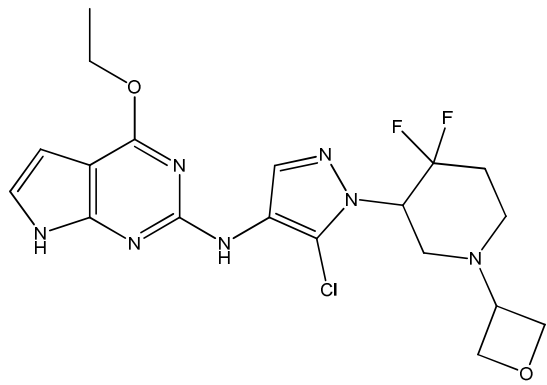
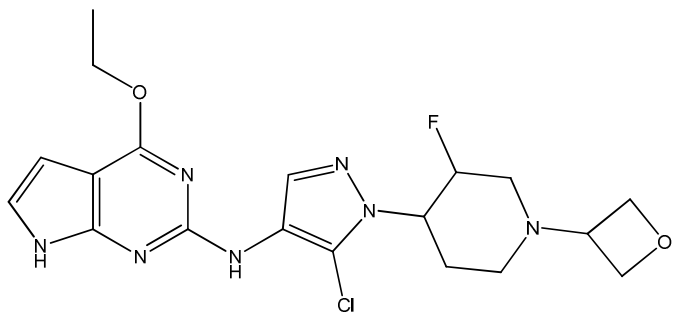
5

R⁴ es CH;

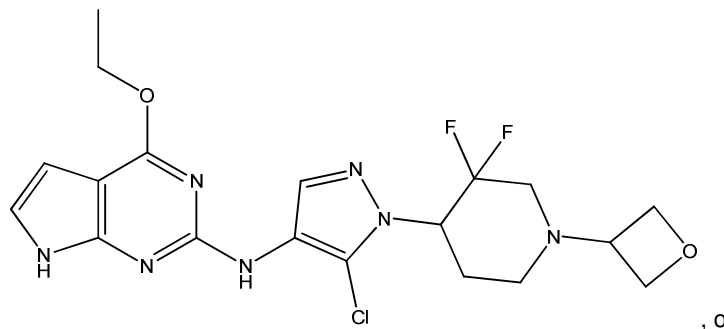
R⁵ es H;

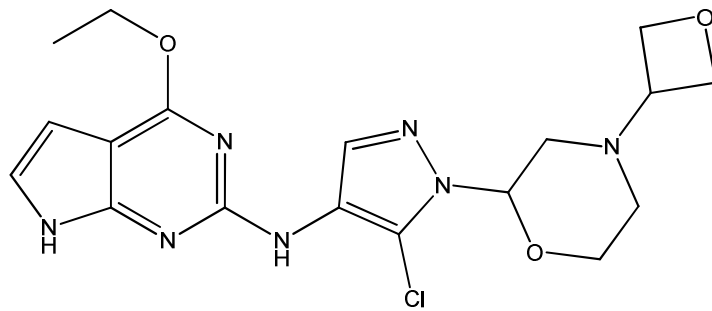
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



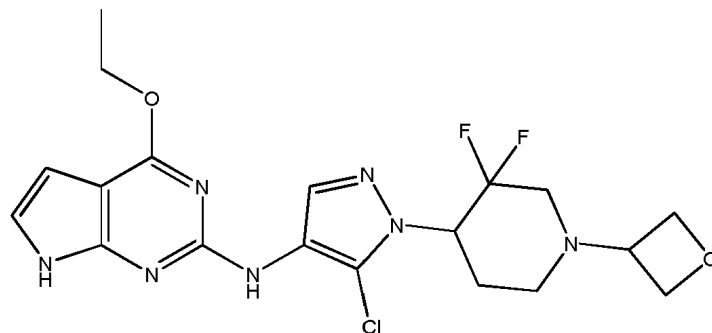
10





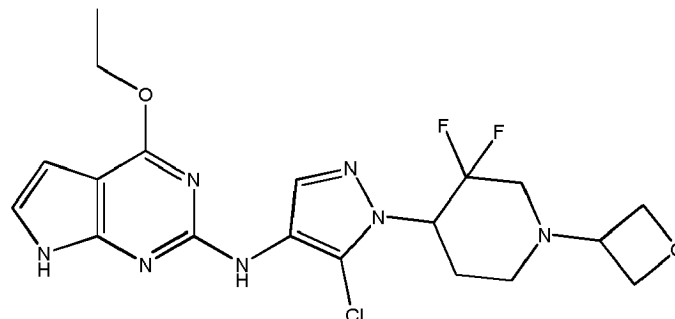
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 que es

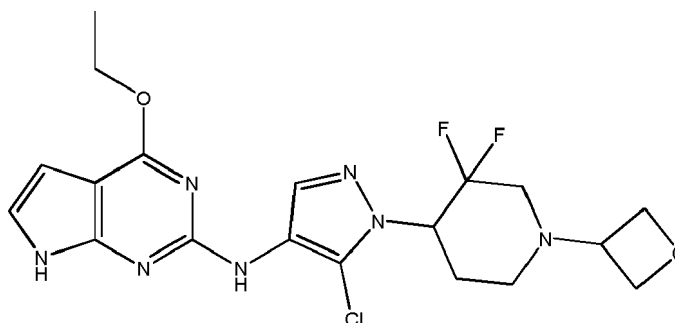


5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

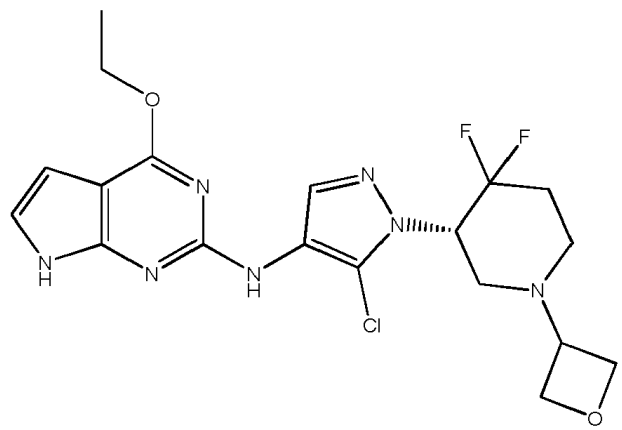
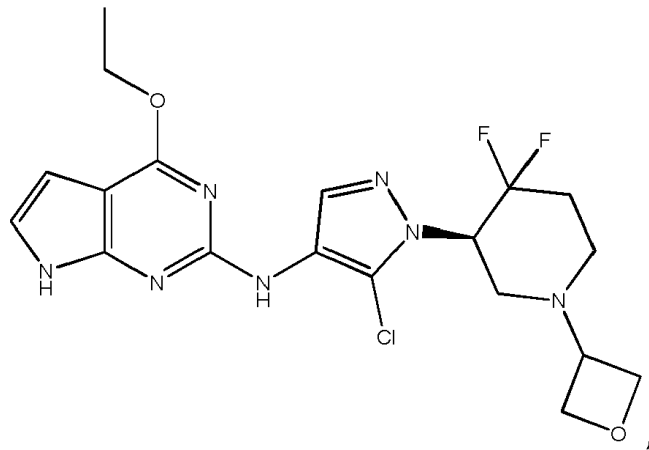
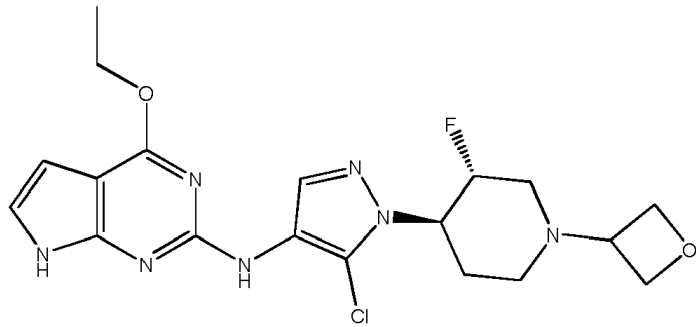
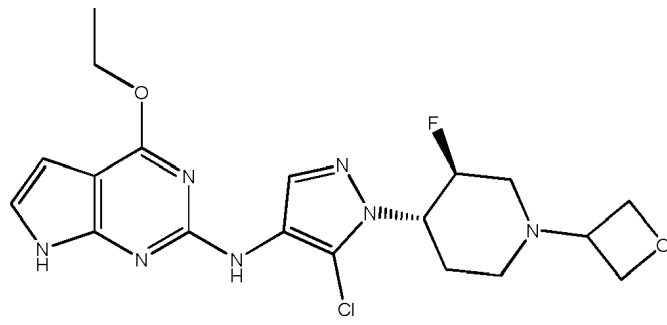
16. Un compuesto según la reivindicación 15 que es

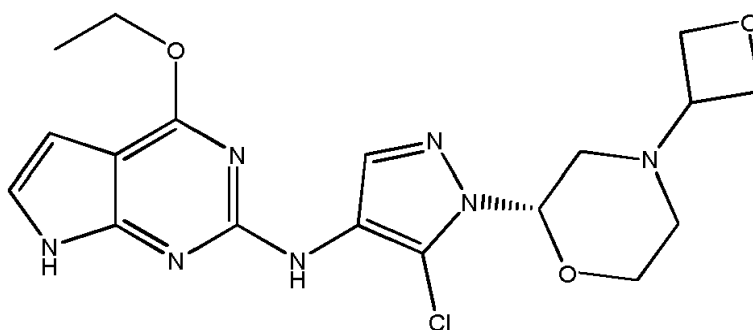
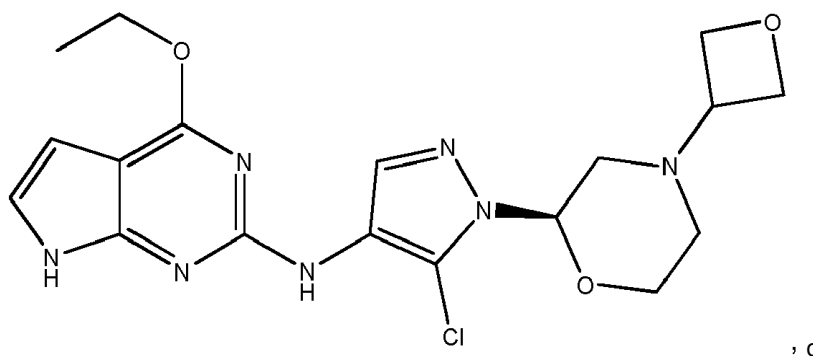
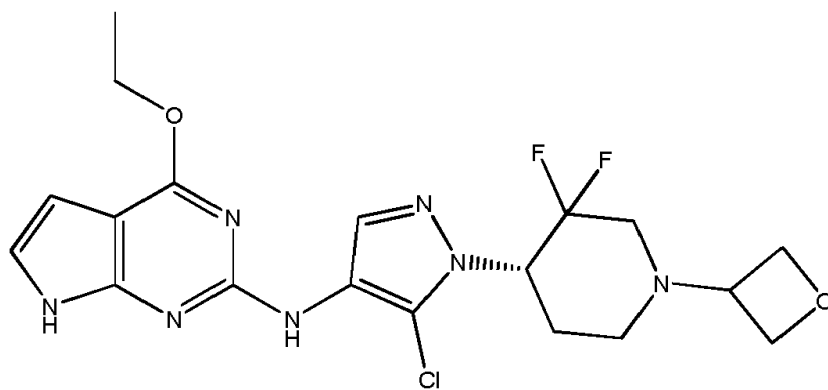
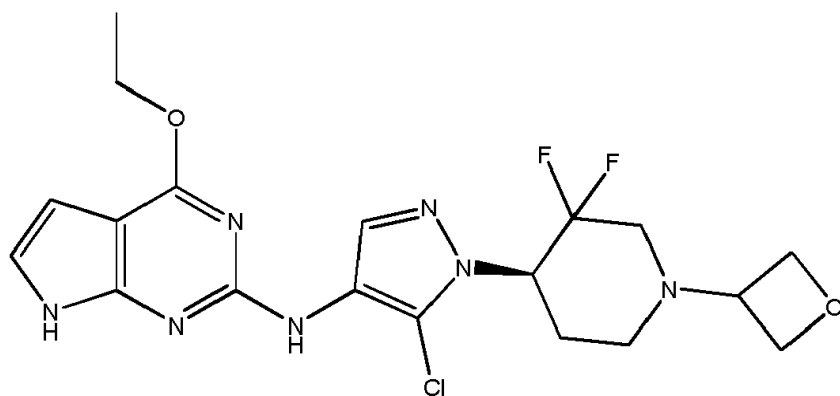


17. Un compuesto según la reivindicación 15 que es una sal farmacéuticamente aceptable de:



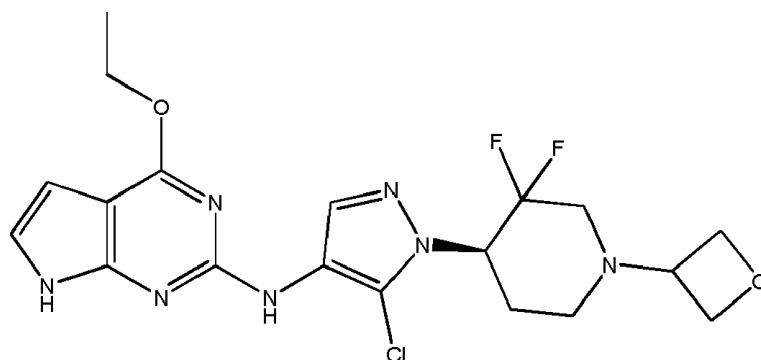
10 18. Un compuesto según la reivindicación 1 que es





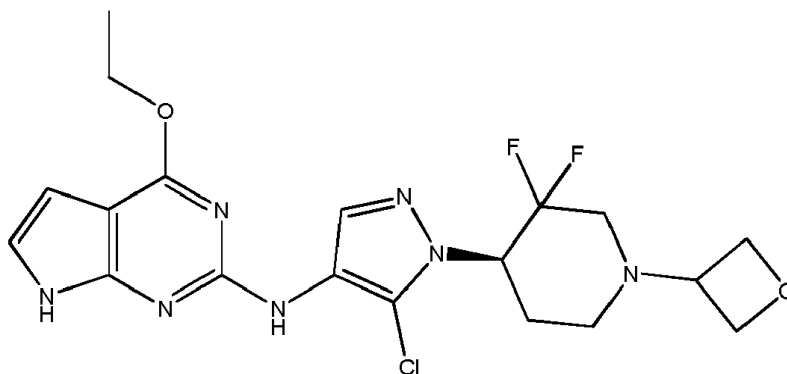
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

19. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-N-(5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina



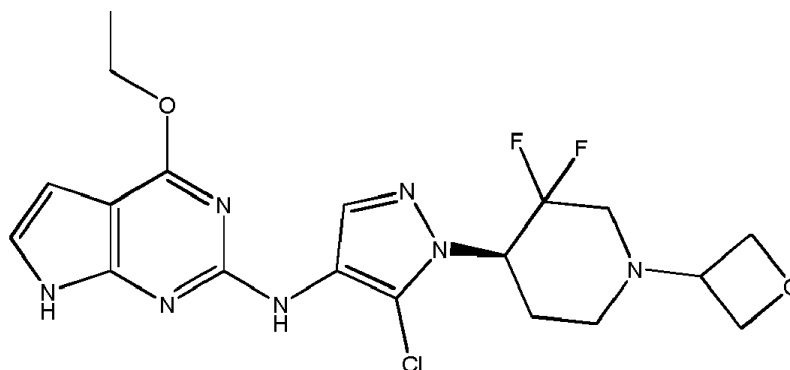
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-N-(5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



5

21. Un compuesto según la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable de (R)-N-(5-cloro-1-(3,3-difluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



10

22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22 que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 y 21, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

24. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en terapia.

25. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

20

26. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso según la reivindicación 25, en donde el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 y 21.

27. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende el compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 28. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 26 que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se define en cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 y 21.

29. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 26 o una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 28 en donde la enfermedad de Parkinson es la enfermedad de Parkinson familiar y el sujeto expresa la cinasa LRRK2 que lleva mutación G2019S.