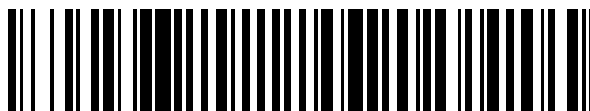


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 192**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2006 E 06815526 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1931674**

54 Título: **Deazapurinas útiles como inhibidores de janus cinasas**

30 Prioridad:

30.09.2005 US 722561 P

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**SALITURO, FRANCESCO;
FARMER, LUC;
WANG, TIANSHENG;
WANG, JIAN;
BETHIEL, RANDY;
WANNAMAKER, MARION;
MARTINEZ-BOTELLA, GABRIEL;
DUFFY, JOHN;
ARONOV, ALEXANDER;
LAUFFER, DAVID y
PIERCE, ALBERT**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 401 192 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

Deazapurinas útiles como inhibidores de janus cinasas

5 Sector de la técnica**Campo técnico de la invención**

10 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de janus cinasas (JAK). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y las composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

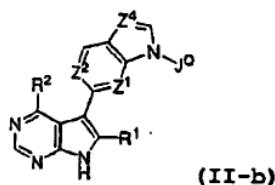
Estado de la técnica

15 Las janus cinasas (JAK) son una familia de tirosina cinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en señalización de citocinas. Los sustratos posteriores de la familia JAK de cinasas incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización por JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo al trasplante, artritis reumatoide, esclerosis lateral
20 amiotrófica y esclerosis múltiple así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas. JAK2 también se ha implicado en trastornos mieloproliferativos, que incluyen policitemia verdadera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloides con mielofibrosis, leucemia mieloides crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y enfermedad sistémica de las células mastoides. Por consiguiente, sería deseable desarrollar compuestos que son útiles como
25 inhibidores de las cinasas de la familia JAK.

Los documentos WO 99/65909 y WO 99/65908 describen compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de las proteínas enzimáticas tirosina cinasas tales como janus cinasa 3 y como tales son terapias útiles como agentes inmunosupresores.

30 Objeto de la invención

Se ha hallado que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de proteínas cinasas, particularmente las cinasas de la familia JAK. Estos compuestos tienen la fórmula general- II - b:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴ y J⁰ son tal como se define más adelante.

Estos compuestos, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una variedad de trastornos, que incluyen trastornos proliferativos, trastornos
45 cardiacos, trastornos neurodegenerativos, trastornos autoinmunitarios, estados asociados con trasplantes de órganos, trastornos inflamatorios o trastornos inmunológicamente mediados en un paciente.

Los compuestos y composiciones proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por
50 tales cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasa.

Descripción de las figuras

La figura 1 es un esquema que muestra la síntesis del compuesto 1005 a partir del compuesto 1001.

55 La figura 2 es un esquema que muestra la síntesis de un compuesto de fórmula VIII a partir de un compuesto de fórmula IV.

La figura 3 es un esquema que muestra la síntesis del compuesto 18 a partir del compuesto 1011.

La figura 4 es un esquema que muestra las síntesis del compuesto 10 y compuestos que tienen las fórmulas IX y X a partir del compuesto 1015.

5 La figura 5 es un esquema que muestra las síntesis de los compuestos 33 y 20 a partir de cloruro cianúrico y 4-ciano-2,6-dicloropiridina, respectivamente.

La figura 6 es un esquema que muestra la síntesis de un compuesto de fórmula XI a partir del compuesto 1025.

10 La figura 7 es un esquema que muestra las síntesis de los compuestos 29 y 30 a partir de 2,6-dibromopiridina.

La figura 8 es un esquema que muestra la síntesis del compuesto 108 a partir de 5-nitro-2,4-dicloropirimidina.

La Figura 9 es un esquema que muestra la síntesis del compuesto 110 a partir de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina.

15 Descripción detallada de la invención

Definiciones y terminología general

20 Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, y the Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. 1994. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Smith, M.B. y March, J., eds. John Wiley and Sons, Nueva York: 2001.

25 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general antes, o tal como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que el término "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con el término "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición.

35 Tal como se describe en el presente documento, cuando el término "opcionalmente sustituido" precede a una lista, dicho término se refiere a todos los siguientes grupos sustituibles en esa lista. Si una estructura o radical sustituyente no se identifica o define como "opcionalmente sustituido", la estructura o radical sustituyente no está sustituido. Por ejemplo, si X es halógeno; fenilo o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X puede ser o bien alquilo opcionalmente sustituido o bien fenilo opcionalmente sustituido. Asimismo, si el término "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicho término también se refiere a todos los grupos sustituibles en la lista anterior a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo: si X es halógeno, fenilo o alquilo C₁₋₃, estando X opcionalmente sustituido por J^x, entonces tanto fenilo como alquilo C₁₋₃ pueden estar opcionalmente sustituidos por J^x. Como es evidente para un experto habitual en la técnica, no se incluirían grupos tales como H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, OH o OCF₃ porque no son grupos sustituibles.

40 Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que dan como resultado la formación de compuestos químicamente viables o estables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

55 El término "radical alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifático. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifático. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifático. Todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifático y aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifático. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo y sec-butilo.

65

El término “radical cicloalifático” (o “carbociclo”) se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático, que tiene un punto único de unión al resto de la molécula, y en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros de anillo, siendo uno o más miembros de anillo un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

Los ejemplos de anillo heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 1-tetrahidropiperazino, 2-tetrahidropiperazino, 3-tetrahidropiperazino, 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 1-pirazolino, 3-pirazolino, 4-pirazolino, 5-pirazolino, 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 4-piperidino, 2-tiazolidino, 3-tiazolidino, 4-tiazolidino, 1-imidazolidino, 2-imidazolidino, 4-imidazolidino, 5-imidazolidino; y los siguientes biciclos: 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alkil)-bencimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidino) o NR⁺ (como en pirrolidino N-sustituido).

El término “insaturado”, tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxilo” o “tioalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxilo”) o azufre (“tioalquilo”).

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalcoxilo” significan alquilo, alquenilo o alcoxilo, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxilo” o “ariloxialquilo”, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico monocíclico, bicíclico y tricíclico que tiene un total de seis a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término “arilo” puede usarse de manera intercambiable con el término “anillo de arilo”. Los ejemplos de anillos de arilo incluirán fenilo, naftilo y antraceno.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxilo”, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico que tiene un total de cinco a catorce miembros de anillo, siendo al menos un anillo en el sistema aromático, conteniendo al menos un anillo en el sistema uno o más heteroátomos, conteniendo cada anillo en el sistema de 3 a 7 miembros de anillo y teniendo un único punto de unión al resto de la molécula. El término “heteroarilo” puede usarse de manera intercambiable con el término “anillo de heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a los siguientes monociclos: 2-furano, 3-furano, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

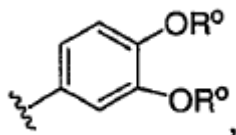
En algunas realizaciones, un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi- y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los

5 sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de los enumerados en la definición de J^Q , J^R , J^V , J^U y J^X más adelante. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; $-R^Q$; $-OR^Q$; $-SR^Q$; 1,2-metilendioxilo; 1,2-etilendioxilo; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^Q ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^Q ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, opcionalmente sustituido con R^Q ; $-CH=CH(Ph)$, opcionalmente sustituido con R^Q ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^Q)_2$; $-NR^Q C(O)R^Q$; $-NR^Q C(S)R^Q$; $-NR^Q C(O)N(R^Q)_2$; $-NR^Q C(S)N(R^Q)_2$; $-NR^Q C(O)OR^Q$; $-NR^Q NR^Q C(O)R^Q$; $-NR^Q NR^Q C(O)N(R^Q)_2$; $-NR^Q NR^Q C(O)OR^Q$; $-C(O)C(O)R^Q$; $-C(O)CH_2C(O)R^Q$; $-C(O)OR^Q$; $-C(O)R^Q$; $-C(S)R^Q$; $-C(O)N(R^Q)_2$; $-C(S)N(R^Q)_2$; $-OC(O)N(R^Q)_2$; $-OC(O)R^Q$; $-C(O)N(OR^Q)R^Q$; $-C(=NOR^Q)R^Q$; $-S(O)_2R^Q$; $-S(O)_3R^Q$; $-S(O)_2N(R^Q)_2$; $-S(O)R^Q$; $-NR^Q S(O)_2N(R^Q)_2$; $-NR^Q S(O)_2R^Q$; $-N(OR^Q)R^Q$; $-C(=NH)-N(R^Q)_2$; o $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^Q$; en los que cada aparición independiente de R^Q se selecciona de hidrógeno, radical alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido, fenilo, $-O(Ph)$ o $-CH_2(Ph)$, o dos apariciones independientes de R^Q , en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, tomadas junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R^Q , forman un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^Q se seleccionan de NH_2 , $NH(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $N(\text{radical alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, radical alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , $C(O)OH$, $C(O)O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $O(\text{halo-radical alifático } C_{1-4})$ o halo-radical alifático C_{1-4} , en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^Q es no sustituido.

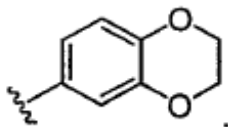
20 En algunas realizaciones, un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen adicionalmente los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)O(\text{alquilo})$, $=NNHS(O)_2(\text{alquilo})$ o $=NR^*$, en los que cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno o un radical alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan de NH_2 , $NH(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $N(\text{radical alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, radical alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , $C(O)OH$, $C(O)O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $O(\text{halo-radical alifático } C_{1-4})$ o halo(radical alifático $C_{1-4})$, en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^* es no sustituido.

30 En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-NR^+S(O)_2R^+$; en los que R^+ es hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido; $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido; o un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, o dos apariciones independientes de R^+ , en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, tomadas junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R^+ , forman un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros, teniendo dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan de NH_2 , $NH(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $N(\text{radical alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, radical alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , $C(O)OH$, $C(O)O(\text{radical alifático } C_{1-4})$, $O(\text{halo-radical alifático } C_{1-4})$ o halo(radical alifático $C_{1-4})$, en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ es no sustituido.

45 Tal como se detalló anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^Q (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), pueden tomarse junto con el/los átomo(s) al/a los que está unida cada variable para formar un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R^Q (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman junto con el/los átomo(s) a lo(s) que está unida cada variable incluyen, pero no se limitan a los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^Q (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que se unen al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^Q)_2$, tomándose ambas apariciones de R^Q junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^Q (o R^+ , o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que se unen a diferentes átomos y se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^Q



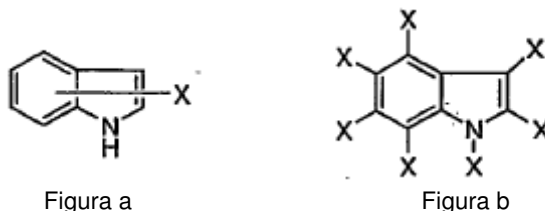
estas dos apariciones de R⁹ se toman junto con los átomos de oxígeno a los que se unen para formar un anillo condensado que contiene oxígeno de 6 miembros:



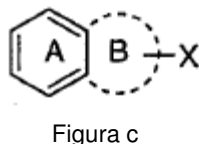
5 Se apreciará que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R⁹ (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman junto con el/los átomo(s) al/a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitativos.

10 En algunas realizaciones, una cadena alifática o alquímica puede estar opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquímica está opcionalmente sustituida por dicho otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluirían, pero no se limitarían a, -NR-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRC(O)-, -NRC(O)O-, -S(O)₂NR-, -NRS(O)₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRS(O)₂NR-, -S(O)- o -S(O)₂-, en los que R se define en el presente documento. A
15 menos que se indique lo contrario, las sustituciones opcionales forman un compuesto químicamente estable. Pueden producirse interrupciones opcionales tanto dentro de la cadena como en cualquier extremo de la cadena; es decir en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos sustituciones opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre que den como resultado un compuesto químicamente estable. A
20 menos que se indique lo contrario, si la sustitución o interrupción se produce en el extremo terminal, el átomo de sustitución se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ estuviera opcionalmente interrumpida con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OH.

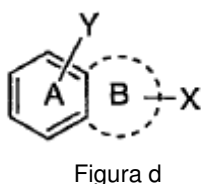
Tal como se describe en el presente documento, un enlace trazado desde un sustituyente hasta el centro de un
25 anillo dentro de un sistema de múltiples anillos (tal como se muestra más adelante), representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos dentro del sistema de múltiples anillos. Por ejemplo, la figura a representa la posible sustitución en cualquiera de las posiciones mostradas en la figura b.



30 Esto también se aplica a sistemas de múltiples anillos condensados a sistemas de anillos opcionales (que se representarían mediante líneas discontinuas). Por ejemplo, en la figura c, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.



Si, sin embargo, dos anillos en un sistema de múltiples anillos tienen cada uno diferentes sustituyentes trazados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente sólo representa la sustitución en el anillo al que se une. Por ejemplo, en la figura d, Y es un sustituyente opcional para el anillo A
40 únicamente y X es un sustituyente opcional para el anillo B únicamente.



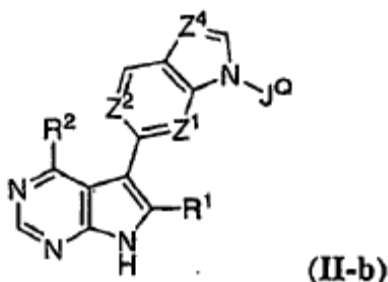
45

A menos que se establezca lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se establezca lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Descripción de compuestos de la invención

La presente invención caracteriza a un compuesto que tiene la fórmula II-b:



en la que cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es, independientemente, CH o N, en la que al menos uno de Z^1 o Z^2 es N;

R^1 es -(radical alifático C_{1-2})_p- R^4 , estando R^1 opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de J;

R^2 es -(radical alifático C_{1-2})_d- R^5 , estando R^2 opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de J;

R^4 es H, halógeno, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , radical alifático C_{1-3} , ciclopropilo, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$ u OH;

R^5 es H, halógeno, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , radical alifático C_{1-3} , ciclopropilo, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$ u OH;

J es halógeno, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN o radical alifático C_{1-2} no sustituido, o dos grupos J, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo o C=O;

p y d son cada uno independientemente 0 ó 1;

Q es un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^Q ;

J^Q es halógeno, OCF_3 , $-(V_m)-R''$, $-(V_m)-CN$, $-(V_m)-NO_2$ o $-(V_m)$ -(radical haloalifático C_{1-4}), o dos grupos J^Q , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-8 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con 0-4 apariciones de J^U ;

V es un radical alifático C_{1-10} , en el que hasta tres unidades de metileno están sustituidas por G^V , seleccionándose G^V de $-NH-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NHC(O)-$, $-NRC(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NRC(O)O-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NR-$, $-NHS(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NRC(O)NH-$, $-NHC(O)NR-$, $-NRC(O)NR$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR-$, $-NHS(O)_2NH-$, $-NRS(O)_2NH-$, $-NHS(O)_2NR-$, $-NRS(O)_2NR-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; y estando V opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^V ;

R'' es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de radical alifático C_{1-6} , radical cicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R'' , o un grupo R'' y un grupo R, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido; estando cada grupo R'' opcionalmente sustituido, independiente y opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^R ;

R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de radical alifático C_{1-6} , radical cicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R, forman un heterociclilo de 3-

8 miembros opcionalmente sustituido; estando cada grupo R independiente y opcionalmente sustituido con 1-4 apariciones de J^X;

5 cada J^V, J^U, J^X y J^R se selecciona cada uno independientemente de halógeno, L, -(L_n)-R', -(L_n)-N(R')₂, -(L_n)-SR', -(L_n)-OR', -(L_n)-(radical cicloalifático C₃₋₁₀), -(L_n)-(arilo C₆₋₁₀), -(L_n)-(heteroarilo de 5-10 miembros), -(L_n)-(heterociclilo de 5-10 miembros), oxo, haloalcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(L_n)-NO₂, -(L_n)-CN, -(L_n)-OH, -(L_n)-CF₃, -C(O)OR', -C(O)OH, -C(O)R', -C(O)H, -OC(O)R' o -NC(O)R'; o dos grupos J^V, J^U, J^X o J^R cualquiera, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo J^V, J^U, J^X y J^R, forman un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros;

10 R' es H o radical alifático C₁₋₆; o dos grupos R', o un grupo R' y un grupo R, junto con el átomo al que están unidos, opcionalmente forman un radical cicloalifático o heterociclilo de 3-6 miembros, estando dicho radical alifático, radical cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido con R*, -OR*, -SR*, -NO₂, -CF₃, -CN, -C(O)OR*, -C(O)R*, OC(O)R* o NHC(O)R*, en los que R* es H o un radical alifático C₁₋₆ no sustituido;

15 L es un radical alifático C₁₋₆ en el que hasta tres unidades de metileno están sustituidas por -NH-, -NR⁶-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR⁶-, -C(=N-CN), -NHC(O)-, -NR⁶C(O)-, -NHC(O)O-, -NR⁶C(O)O-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NR⁶-, -NHS(O)₂-, -NR⁶S(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR⁶C(O)NH-, -NHC(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)NR⁶-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁶-, -NHS(O)₂NH-, -NR⁶S(O)₂NH-, -NHS(O)₂NR⁶-, -NR⁶S(O)₂NR⁶-, -S(O)- o -S(O)₂-;

20 R⁶ se selecciona de radical alifático C₁₋₆, radical cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R⁶, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R⁶, forman un heterociclilo de 3-8 miembros;

25 cada uno de m y n es, independientemente, 0 ó 1;

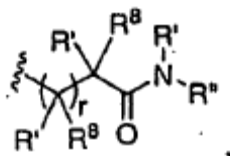
30 significando el término "radical alifático" o "grupo alifático" una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que contiene 1-20 átomos de carbono alifático;

35 pudiendo estar una cadena alifática o alquímica opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo; lo que significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquímica está opcionalmente sustituida por dicho otro átomo o grupo tal como -NR-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C(N)NR-, -C(=N-CN), -NRC(O)-, -NRC(O)O-, -S(O)₂NR-, -NRS(O)₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRS(O)₂NR-, -S(O)- o -S(O)₂-, definiéndose R en el presente documento;

40 significando el término "heteroátomo" uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico.

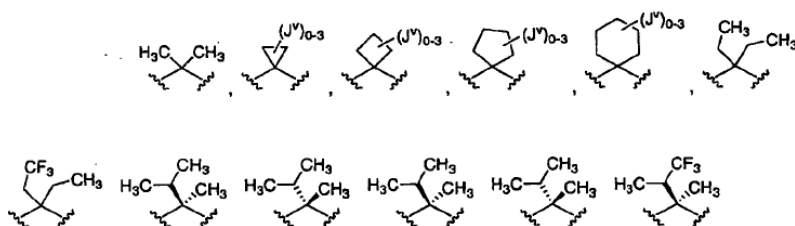
En una realización, cada uno de Z¹ y Z² es N.

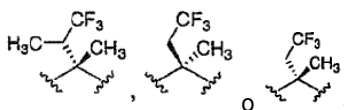
45 En una realización, J^O es



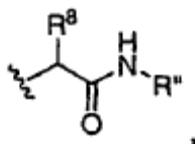
en la que R^B está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V.

50 En una realización, r es 0 y R', R^B y el carbono de intervención juntos son:





En aún otra realización, J^Q es



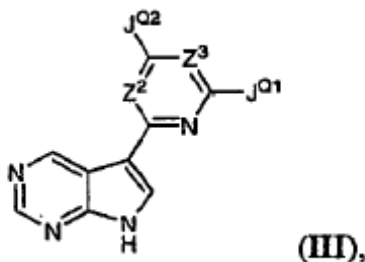
5

en la que R^8 está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V .

10 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula II-b, en la que p es 0. En una realización, R^1 es H, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 u OH. En otra realización, R^1 es H, halógeno o CF_3 . En aún otra realización, R^1 es H.

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula II.b, en la que d es 0. En una realización, R^2 es H, halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 u OH. En otra realización, R^2 es H, halógeno o CF_3 . En aún otra realización, R^2 es H. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula II-b, en la que R^1 y R^2 son H.

La presente invención también caracteriza a un compuesto que tiene la fórmula III:



20

en la que

Z^2 es CH o N;

25 Z^3 es C- J^{Q3} o N;

30 J^{Q1} es $-N(R')R''$, $-CH_2N(R')R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)R^9R''$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)OR^9R''$, $-NR'C(R')(R^8)R''$, $-NR'C(R')(R^8)C(O)OR''$, $-N(R')R^9R''$, $-N(R')R^9R''$, $-N(R')R^9N(R')R''$, $-N(R')R^9OR''$, $-NR'C(R')(R^8)R''$, $-NR'CH_2C(O)N(R')R''$ o $-NR'CR'(R^8)C(O)N(R')R''$;

35 J^{Q2} es hidrógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)OR''$, $-C(O)OR^9R''$, $-C(O)R''$, $-C(O)R^9R''$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R)R''$, $-C(O)NHR^9OR''$, $-C(O)NHR^9R''$, $-C(O)N(R)R^9R''$, $-OH$, $-OR''$, $-CN$ o $-R''$;

en la que

40 a) R^8 es H, alquilo C_{1-6} , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CN o CH_2OR' ; o R^8 y R' , tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando R^8 o dicho anillo opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J^V ;

45 b) R^9 es radical alifático C_{1-6} ; o R^9 y R o R' , tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando R^9 o dicho anillo opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J^V ; y

J^{Q3} es hidrógeno, halo o NO_2 ;

significando el término “radical alifático” o “grupo alifático” una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que contiene 1-20 átomos de carbono alifático;

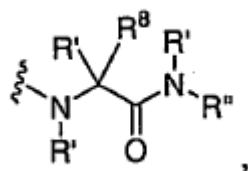
5 pudiendo estar una cadena alifática o alquímica opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo; lo que significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquímica está opcionalmente sustituida por dicho otro átomo o grupo tal como -NR-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C()NR-, -C(=N-CN), -NRC(O)-, -NRC(O)O-, -S(O)₂NR-, -NRS(O)₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRS(O)₂NR-, -S(O)- o -S(O)₂-, definiéndose R en el presente documento;

10 significando el término “heteroátomo” uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico.

15 En una realización de compuestos que tienen la fórmula III, Z² es CH. En otra realización, Z² es N. En una realización adicional, Z³ es C-J^{Q3} y J^{Q3} es hidrógeno. En aún una realización adicional, Z³ es C-J^{Q3} y J^{Q3} es F. En otra realización, Z³ es N. En aún otra realización, tanto Z² como Z³ son N.

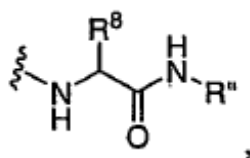
20 En otra realización, J^{Q2} es hidrógeno. En otra realización, J^{Q2} es -C(O)OH, -C(O)ORⁿ, -C(O)Rⁿ, -C(O)NHRⁿ, -C(O)N(R)Rⁿ, -C(O)N(R)R^{9R}, -CN o -Rⁿ, estando J^{Q2} opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V.

En otra realización J^{Q1} es:



25 en la que R^B está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V.

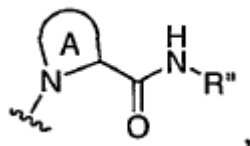
En una realización adicional, J^{Q1} es:



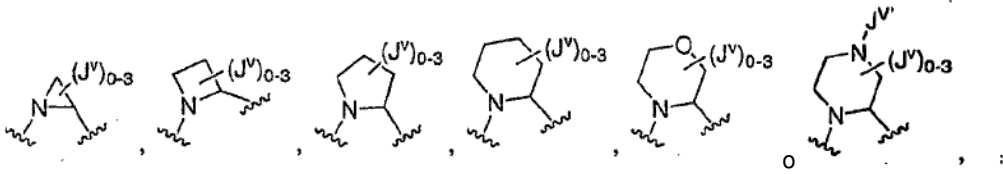
30 en la que R^B está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V.

35 En una realización adicional de compuestos que tienen la fórmula III, J^{Q1} es tal como se ha definido directamente antes y J^{Q2} es hidrógeno.

En otra realización de compuestos que tienen la fórmula III, J^{Q1} es



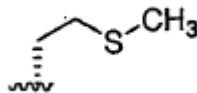
40 en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V. En una realización adicional, el anillo A se selecciona de:



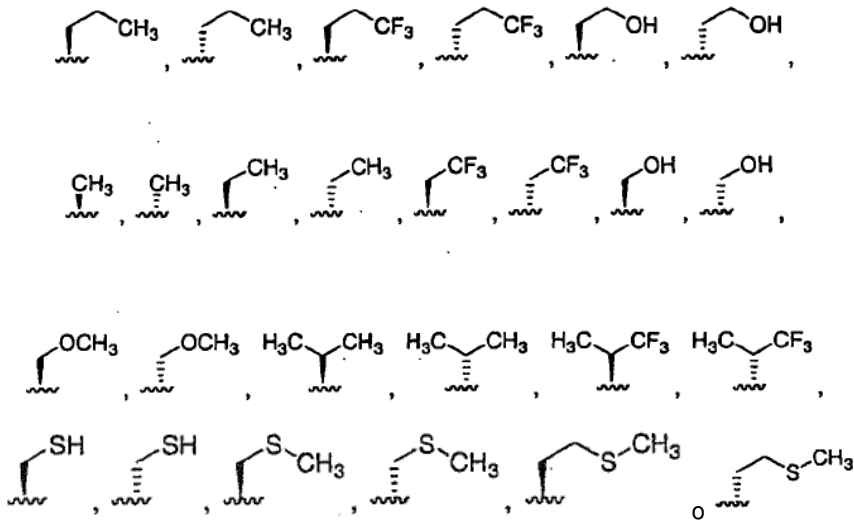
en los que J^V es H o J^V . En aún una realización adicional de un compuesto de fórmula III, J^{Q1} es tal como se ha definido directamente antes y J^{Q2} es hidrógeno.

5

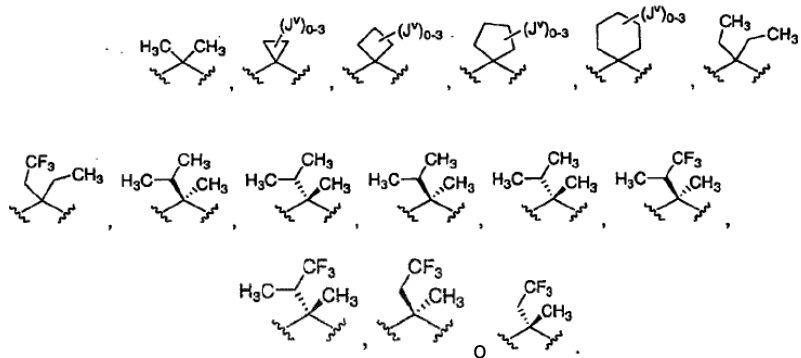
En otra realización de compuestos que tienen la fórmula III, J^{Q1} es



10 En una realización adicional de compuestos que tienen las fórmulas II-b o III, R^8 se selecciona de



15 En una realización adicional de compuestos que tienen las fórmulas II-b o III, R^1 , R^8 y el carbono de intervención son:

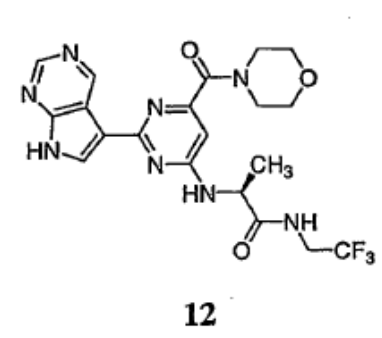
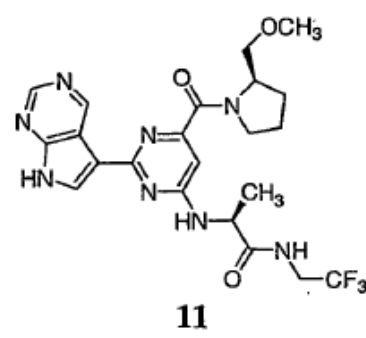
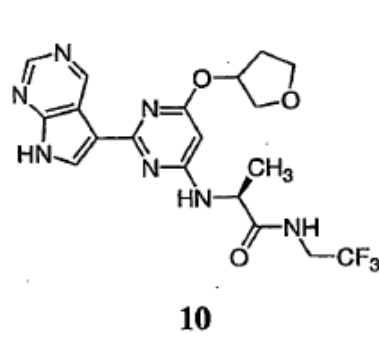
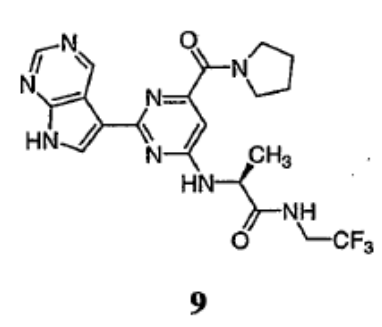
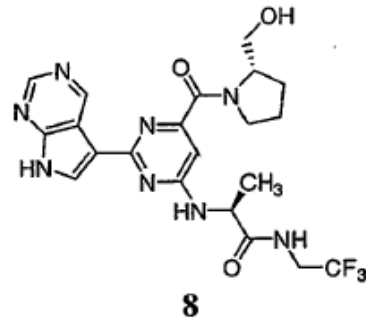
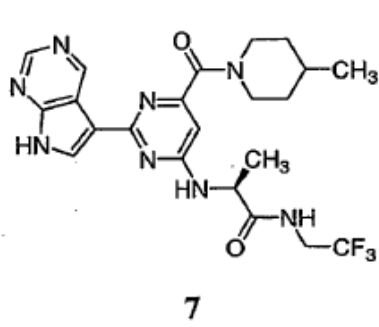
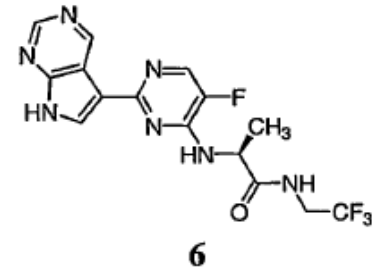
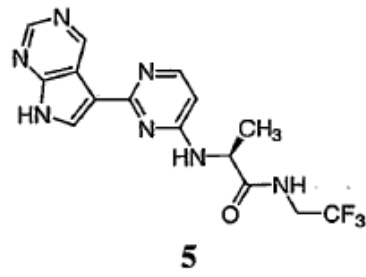
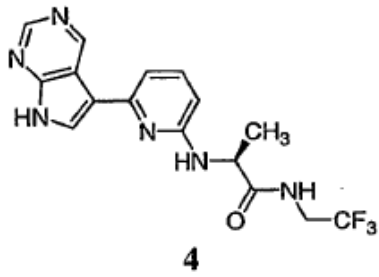
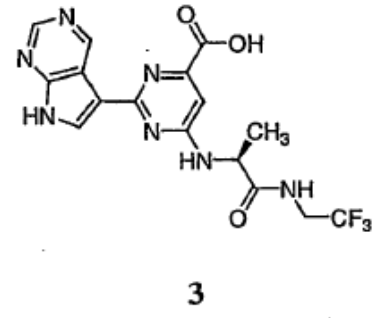
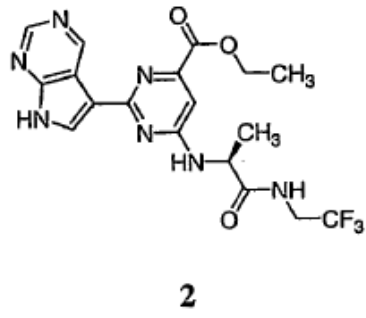
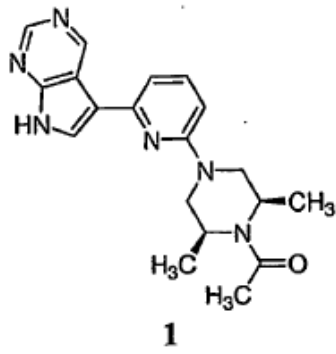


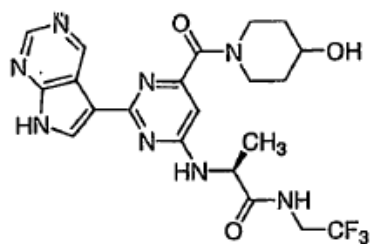
20 En otra realización de compuestos que tienen las fórmulas II.b o III, R'' es CH_3 , CH_2CH_3 o $CH_2CH_2CH_3$, CF_3 , CH_2CF_3 , o $CH_2CH_2CF_3$.

En otro aspecto, la invención caracteriza a un compuesto seleccionado del grupo de compuestos enumerados en la tabla 1.

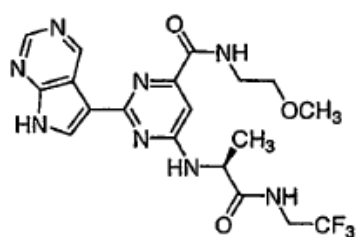
25

Tabla 1

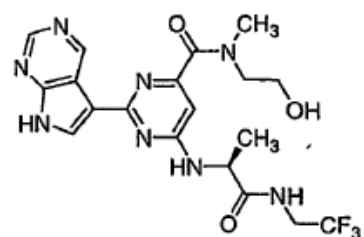




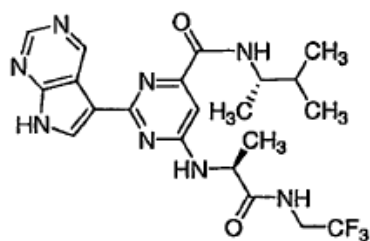
13



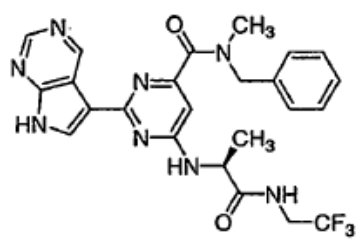
14



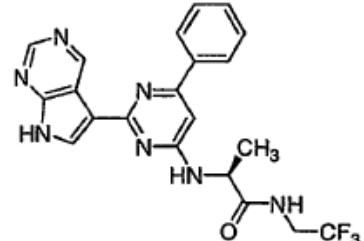
15



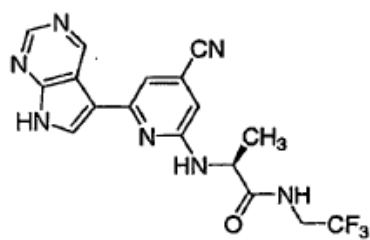
16



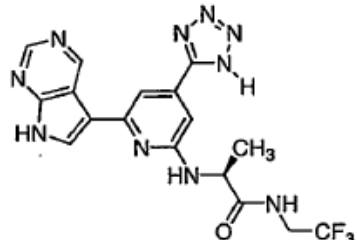
17



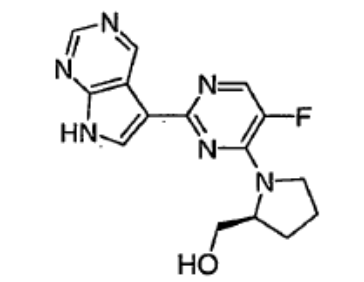
18



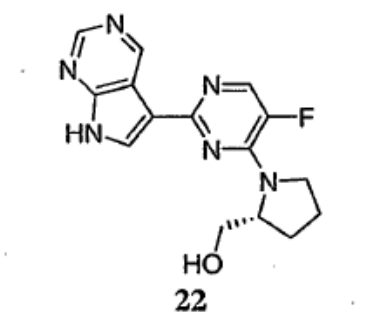
19



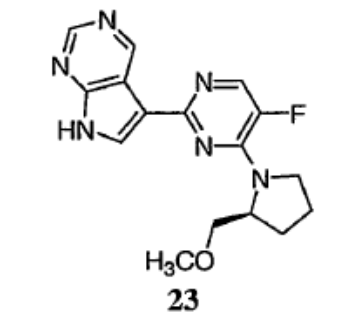
20



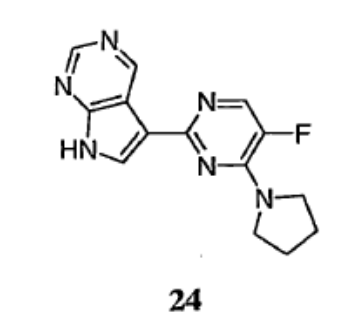
21



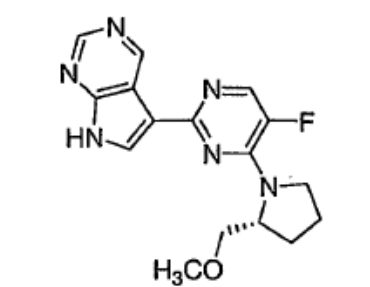
22



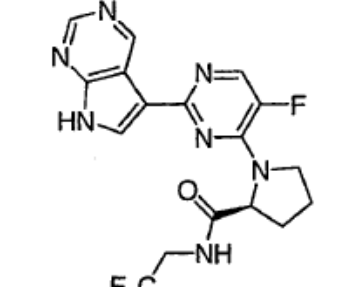
23



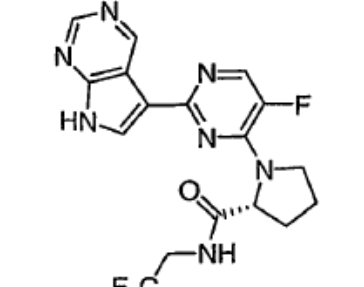
24



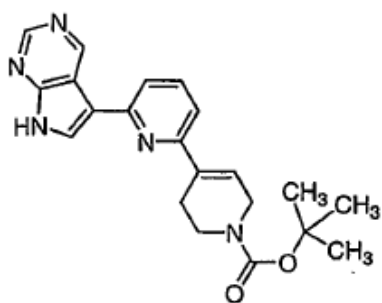
25



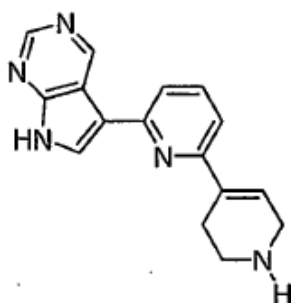
26



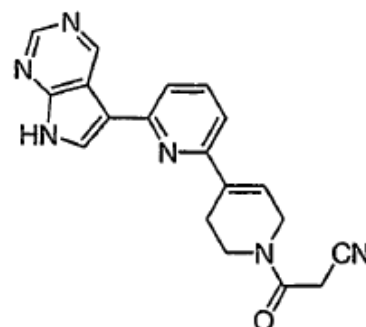
27



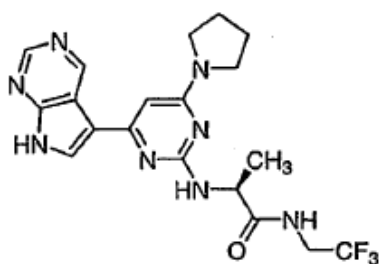
28



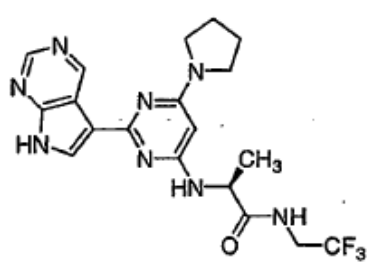
29



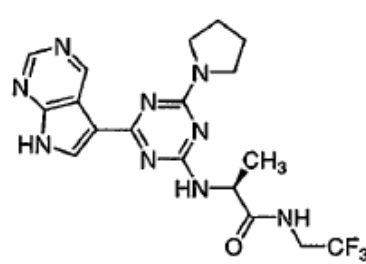
30



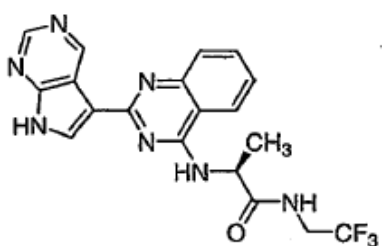
31



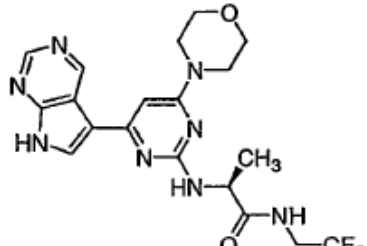
32



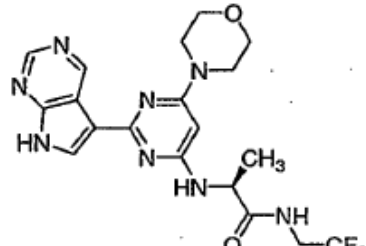
33



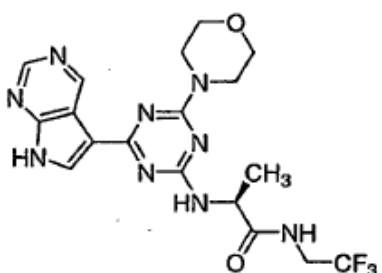
34



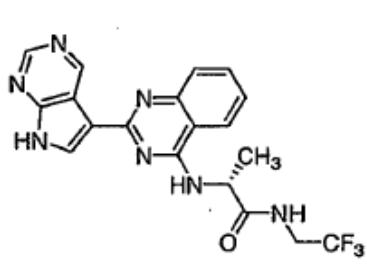
35



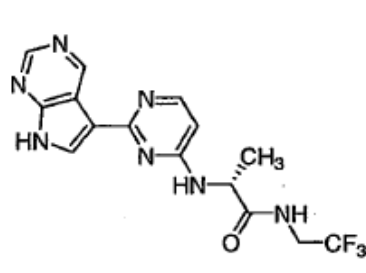
36



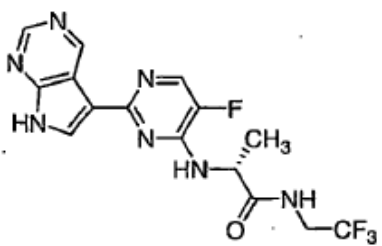
37



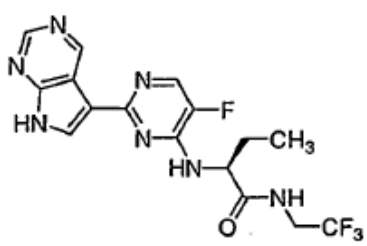
38



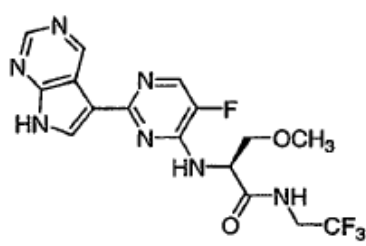
39



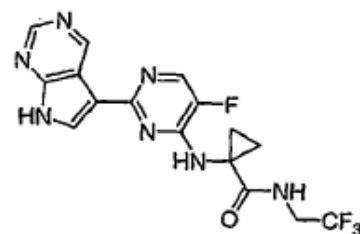
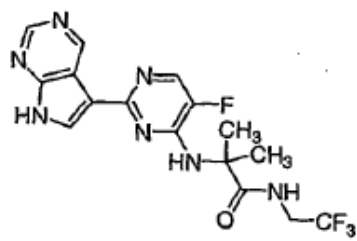
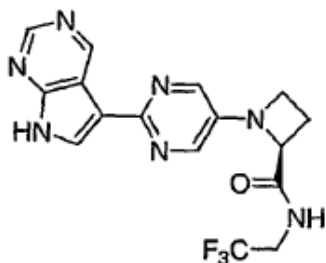
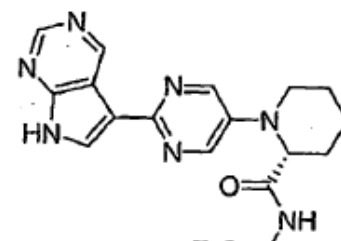
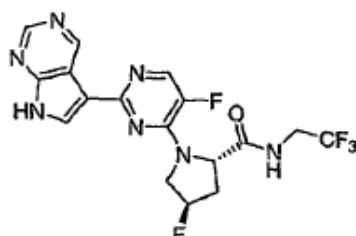
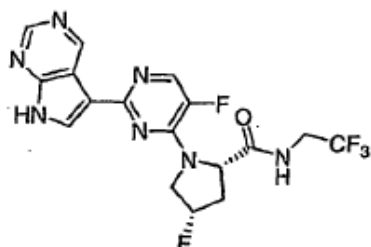
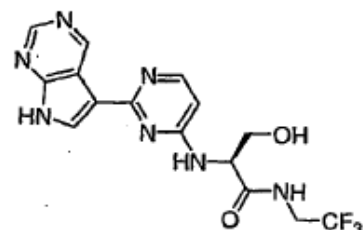
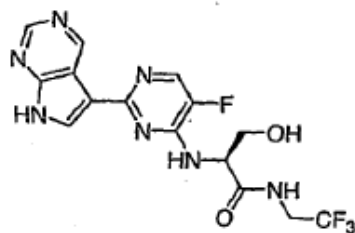
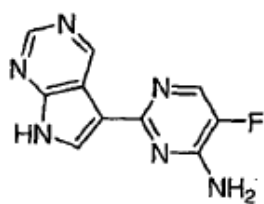
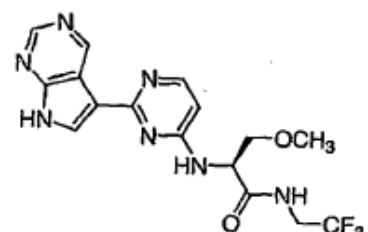
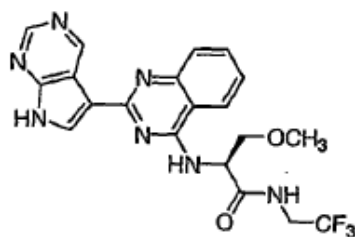
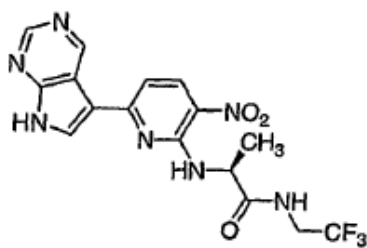
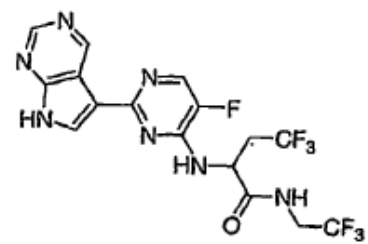
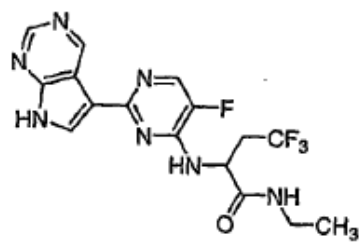
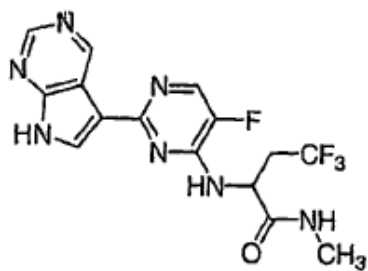
40

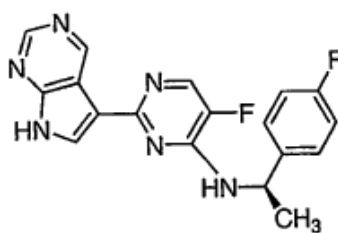


41

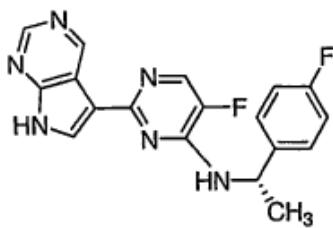


42

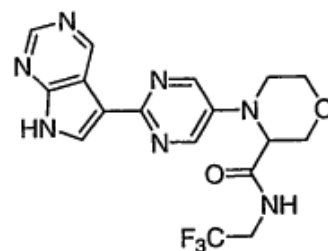




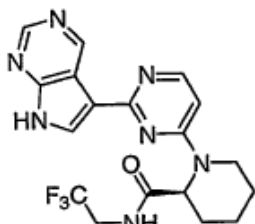
58



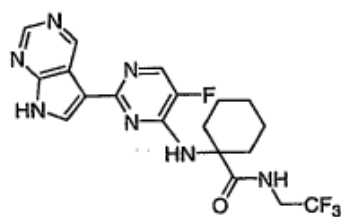
59



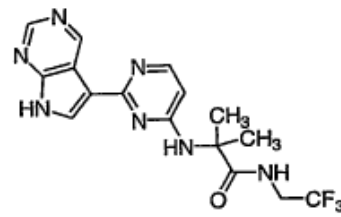
60



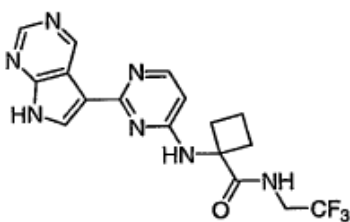
61



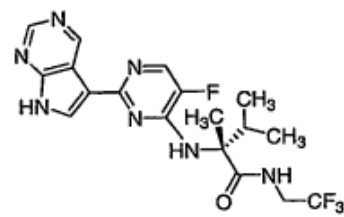
62



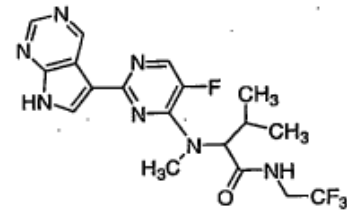
63



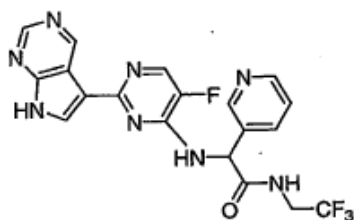
64



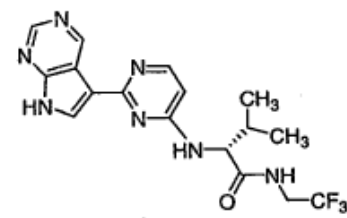
65



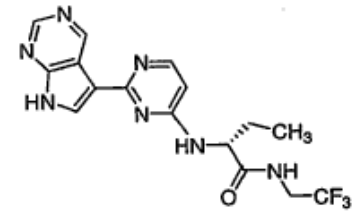
66



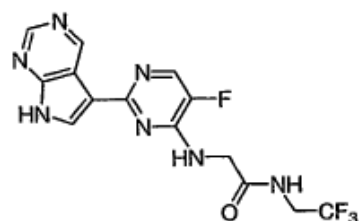
67



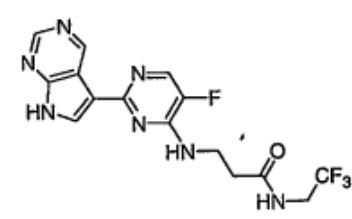
68



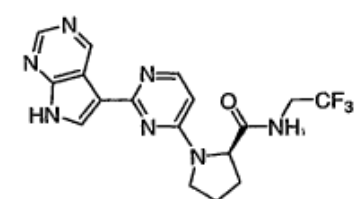
69



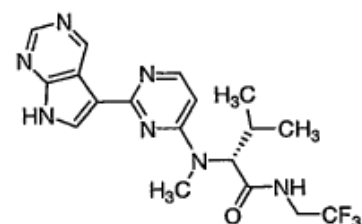
70



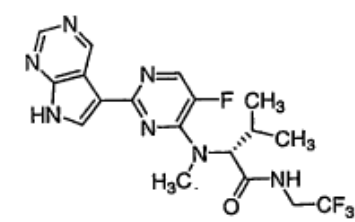
71



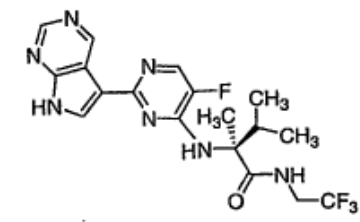
72



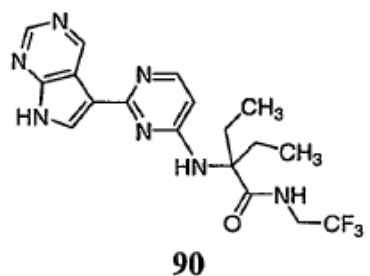
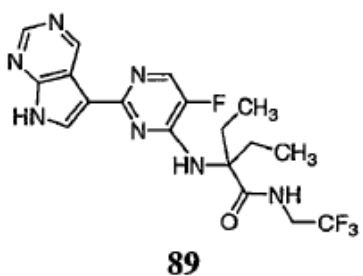
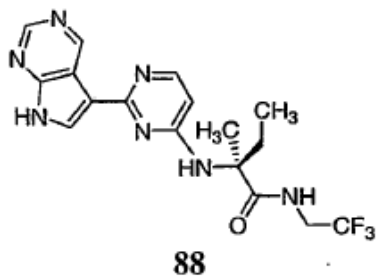
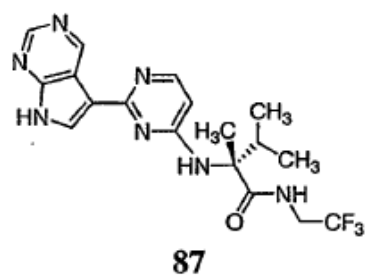
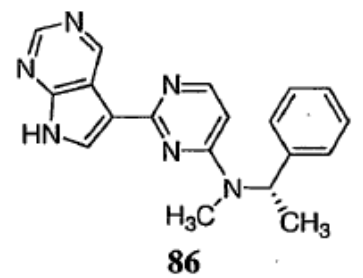
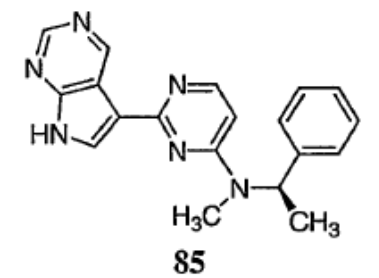
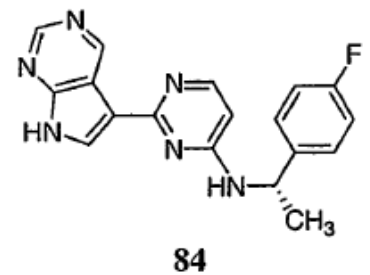
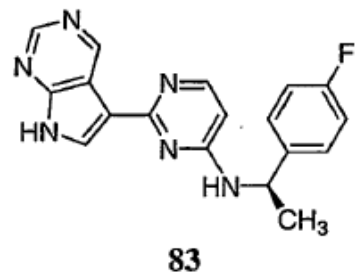
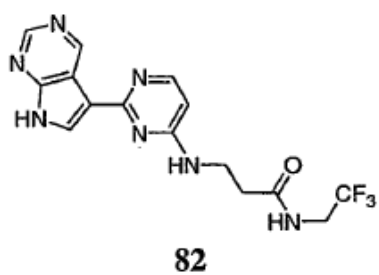
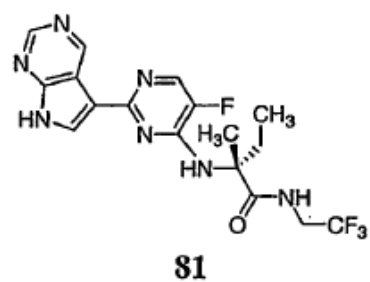
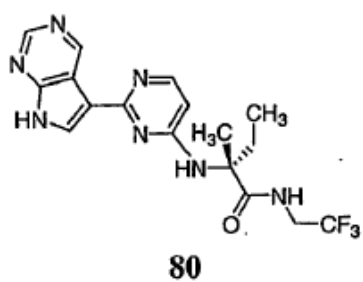
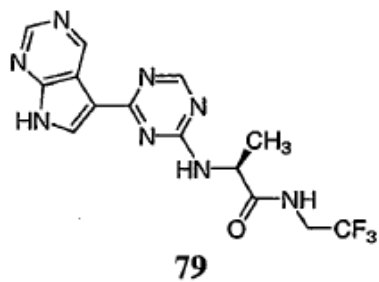
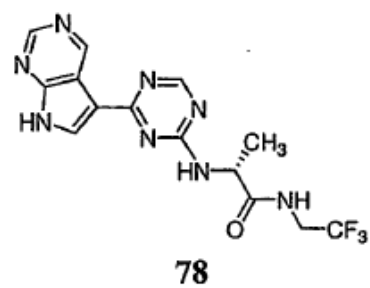
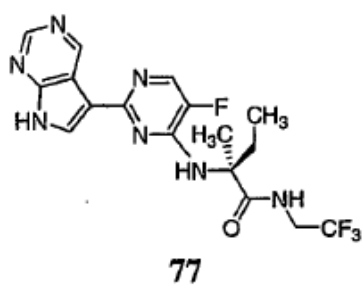
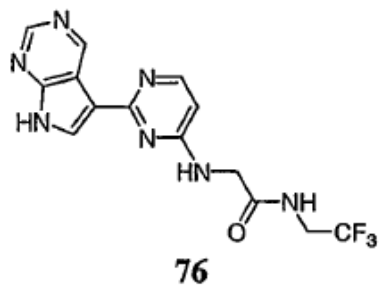
73

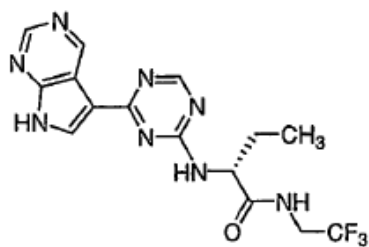


74

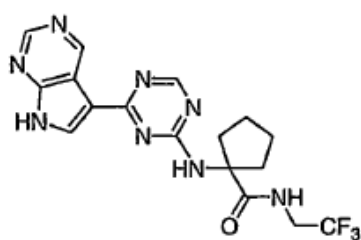


75

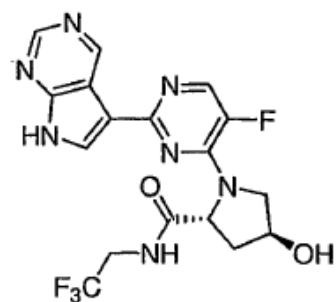




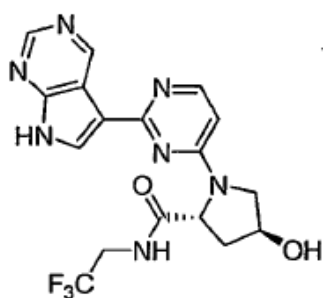
91



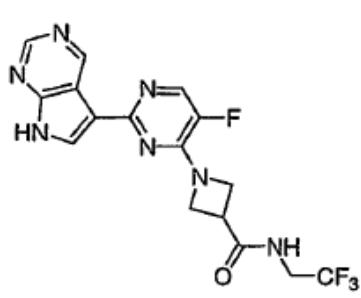
92



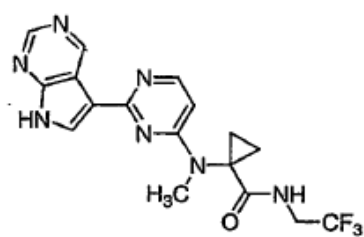
93



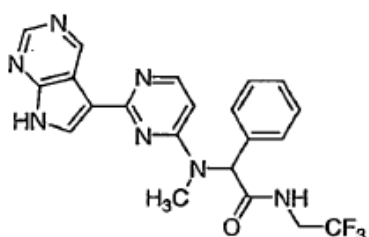
94



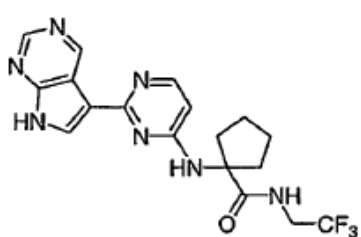
95



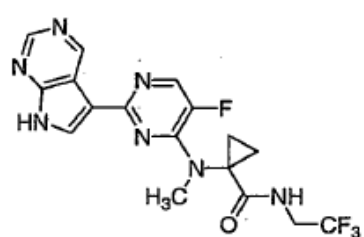
96



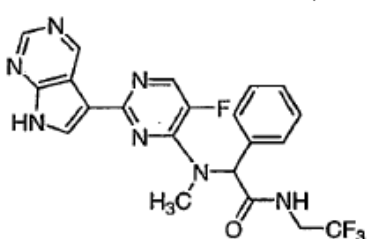
97



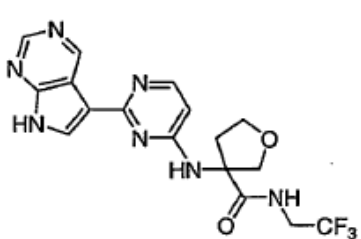
98



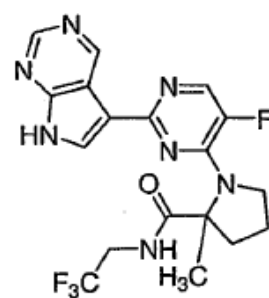
99



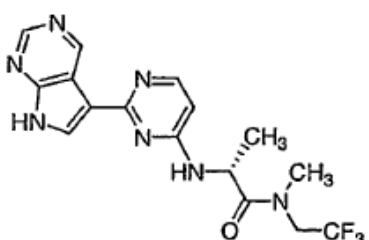
100



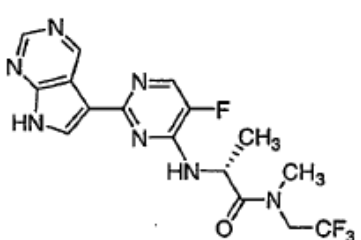
101



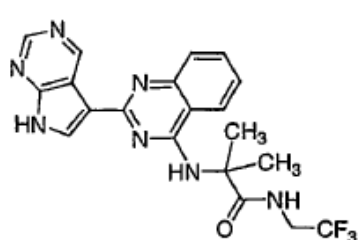
102



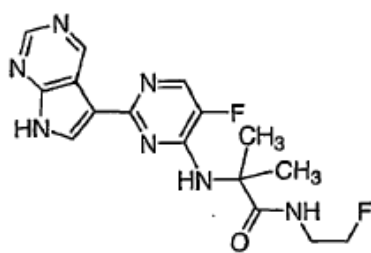
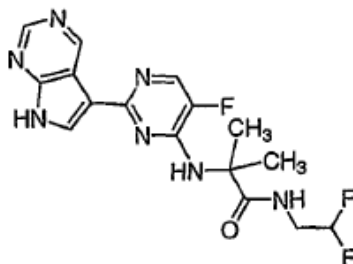
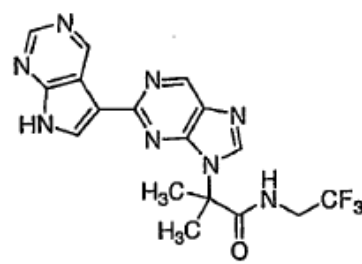
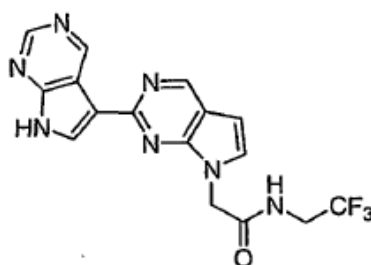
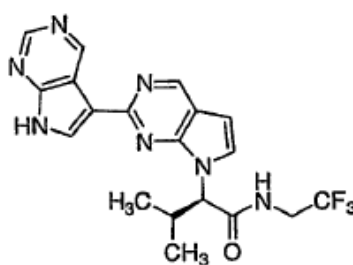
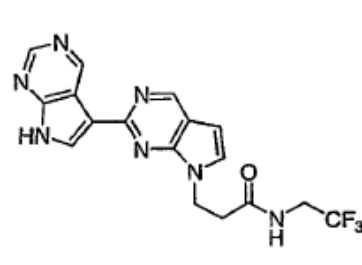
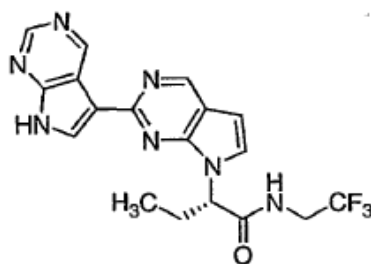
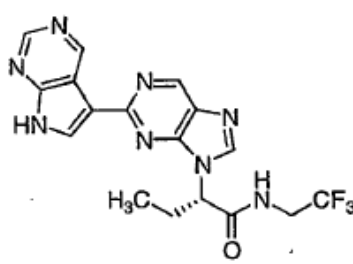
103



104



105

**106****107****108****109****110****111****112****113**

Formulación y administración de compuestos de la invención

5 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I, II-a, II-b o III.

10 En una realización adicional, la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado de un agente quimioterápico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de trastornos óseos destructivos, un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia.

15 Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible una proteína cinasa, particularmente una cinasa de la familia JAK, en una muestra biológica o en un paciente. Preferiblemente, la composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita tal composición. Lo más preferiblemente, la composición de esta invención se formula para la administración oral a un paciente.

20 El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano.

25 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos tal como se describe en el presente documento, y comprendiendo opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30

Tal como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una razón beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, o bien directa o bien indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Tal como se usa en el presente documento, el término “metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo” significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de una cinasa de la familia JAK.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences 66: 1-19, 1977. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Mediante una cuaternización de este tipo pueden obtenerse productos dispersables o solubles en aceite o agua. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando resulta apropiado, cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxico formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boilan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, dan a conocer diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de una manera deletérea con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de girasol; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oletato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

5 El término "inhibir de manera medible", tal como se usa en el presente documento significa un cambio medible en la actividad cinasa, particularmente en la actividad de la familia JAK, entre una muestra que comprende un compuesto de esta invención y una JAK cinasa y una muestra equivalente que comprende JAK cinasa en ausencia de dicho compuesto.

10 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de suspensión y agentes humectantes o dispersantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como medio de suspensión o disolvente.

20 Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones aceitosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para fines de formulación.

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, disoluciones o suspensiones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

40 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

45 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

50 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

55 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano y polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol ceterarílico, 2-octildecanol, alcohol bencílico y agua.

60 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina u otra disolución acuosa, estéril, isotónica, de pH ajustado o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina u otra disolución acuosa, estéril, isotónica, de pH ajustado, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las

composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, germen de maíz, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer U.S.P. y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como medio de suspensión o disolvente. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo aceitoso. Las formas de depósito inyectables pueden obtenerse mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón del compuesto con respecto al polímero y a la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de absorción prolongada también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactato, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa, azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se comentó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimiento de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de la preparación de comprimidos y otros adyuvantes de la preparación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferiblemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, formas inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según pueda requerirse. También se contempla que formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al organismo. Tales formas farmacéuticas pueden obtenerse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de la tasa o bien dispersando el compuesto en un gel o matriz polimérica.

Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria para la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. El término "forma farmacéutica unitaria" tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiado para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que atienda dentro del alcance de un criterio médico bien fundado. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped tratado, del modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Dependiendo del estado o la enfermedad particulares que va a tratarse o prevenirse, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir ese estado, en las composiciones de esta invención. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o estado particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o estado que está tratándose".

Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos conocidos incluyen, pero no se limitan a, Gleevec™ (mesilato de imatinib), adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

Otros ejemplos de agentes con los que los inhibidores de esta invención también pueden combinarse incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept[®] y Excelon[®]; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex[®] y Rebif[®]), Copaxone[®] y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair[®]; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como Zyprexa, Risperdal, Xeroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolímús, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivantes, bloqueantes de los canales de calcio, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agente antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma-globulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones dadas a conocer actualmente oscilará entre aproximadamente el 50% y el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende el agente como el único agente terapéuticamente activo.

Usos de compuestos y composiciones de la invención

En otra realización, la invención proporciona un método de inhibición de la actividad JAK cinasa en una muestra biológica *in vitro*, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de la invención.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en la inhibición de la actividad JAK cinasa en un paciente.

El término "enfermedad mediada por JAK", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otro estado deletéreo en el que se sabe que desempeña un papel una cinasa de la familia JAK, en particular JAK2 o JAK3. Tales estados incluyen, sin limitación, respuestas inmunitarias tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo al trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF), así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o estado seleccionado de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmunitario, un estado asociado con trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunitario o un trastorno mediado inmunológicamente.

En una realización adicional, el tratamiento comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterápico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de la diabetes o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, siendo dicho agente terapéutico adicional apropiado para que se trate la enfermedad y administrándose dicho agente terapéutico adicional junto con dicha composición como una forma farmacéutica individual o por separado de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

En una realización, la enfermedad o el trastorno son reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con sida, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, hipertrofia de los cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, accidente cerebrovascular, alopecia, rechazo al trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, y tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemias y linfomas. En una realización adicional, dicha enfermedad o trastorno es asma. En otra realización, dicha enfermedad o trastorno es rechazo al trasplante.

Puede usarse un compuesto o composición de esta invención para tratar un trastorno mieloproliferativo. En una realización, el trastorno mieloproliferativo es policitemia verdadera, trombocitemia esencial o mielofibrosis idiopática crónica. En otra realización, el trastorno mieloproliferativo es metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico, enfermedad sistémica de las células mastoides, LMC atípica o leucemia mielomonocítica juvenil.

El término “muestra biológica”, tal como se usa en el presente documento, significa una muestra fuera de un organismo vivo, e incluye, sin limitación, cultivos o extractos celulares de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad cinasa, particularmente la actividad JAK cinasa, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que conoce un experto en la técnica. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

En determinadas realizaciones de la presente invención una “cantidad eficaz” del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para el tratamiento de o la disminución de la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y las composiciones, según el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento de o la disminución de la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente particular, de su modo de administración, y similares.

En una realización alternativa, el tratamiento comprende la etapa adicional de administrar por separado a dicho paciente un agente terapéutico adicional. Cuando estos agentes terapéuticos adicionales se administran por separado, pueden administrarse al paciente antes de, secuencialmente con o tras la administración de las composiciones de esta invención.

Los compuestos de esta invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos también pueden usarse para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para vencer la reestenosis (estrechamiento de nuevo de la pared del vaso tras la lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados pueden evitarse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de esta invención.

Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes estadounidenses 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse además opcionalmente mediante una capa de acabado adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos también pueden recubrirse en dispositivos médicos implantables, tales como perlas, o coformularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un “depósito de fármaco”, permitiendo por tanto que el fármaco se libere a lo largo de un periodo de tiempo más largo que la administración de una disolución acuosa del fármaco.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en general mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos o mediante aquellos métodos descritos en los ejemplos a continuación.

Las siguientes definiciones describen términos y abreviaturas usados en el presente documento:

- Ac acetilo
- Atm atmósfera
- ATP adenosina trifosfato
- Boc terc-butoxicarbonilo
- BSA albúmina sérica bovina
- Bu butilo
- DCM diclorometano
- DIEA disopropiletilamina (también DIPEA)

	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
5	DEMO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno
10	DTT	ditiotreitól
	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et	etilo
15	EtOAc	acetato de etilo
	Glu	ácido glutámico o glutamilo
20	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etanosulfónico
	HOBT	hidroxibenzotriazol
25	Me	metilo
	MW	microondas
30	NMP	N-metilpirrolidona
	Ph	fenilo
	ta	temperatura ambiente
35	R.T.	tiempo de retención
	TFA	ácido trifluoroacético
40	THF	tetrahidrofurano
	Ts	toluenosulfonilo
	Tyr	tirosina o tirosilo

45 Ejemplos

Ejemplo 1a: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1005)

50 Tal como se muestra en la figura 1, etapa i, se disolvió 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1001) (130 mg, 0,847 mmol) en 3 ml de metanol y se hidrogenó bajo 1 atm de hidrógeno sobre Pd-C al 10% durante 16 horas. La concentración hasta sequedad proporcionó 100 mg (98%) de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina [compuesto 1002, ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,4 (s, 1H); 9,1 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,1 (s, 1H)].

55 Tal como se muestra en la figura 1, etapas ii y iii, se añadió bromo (134 mg, 0,839 mmol) en DMF (2 ml) a una disolución del compuesto 1002 (100 mg, 0,839 mmol) en 3 ml de DMF y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 horas. Entonces se vertió la mezcla en agua con hielo y se trató con carbonato de potasio y tiosulfato de sodio acuoso. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró dando 120 mg del compuesto 1003 como un residuo sólido que se usó directamente para la siguiente etapa. Se añadió hidruro de sodio (32 mg, 1,22 mmol) a una disolución agitada del compuesto 1003 (120 mg, 0,61 mmol) en 3 ml de THF seco a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 hora. Se añadió cloruro de toluenosulfonilo (128 mg, 0,67 mmol) a la mezcla de reacción, que entonces se agitó a ta durante 1 hora adicional. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se diluyó el residuo con agua con hielo, se neutralizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío dando un sólido, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al

30%/hexanos) proporcionando 143 mg (rendimiento del 67%; 2 etapas) de 5-bromo-7-tosil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina [compuesto 1004, ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,1 (d, 2H); 8,3 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 2,4 (s, 3H)].

5 Tal como se muestra en la figura 1, etapa iv, se calentó en microondas una mezcla del compuesto 1004 (140 mg, 0,40 mmol), dímero de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (121 mg, 0,477 mmol), PdCl₂ dppf₂ (16 mg, 0,02 mmol) y acetato de potasio (117 mg, 1,19 mmol) en 2 ml de DME a 150°C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc al 30%-hexanos al 70% como eluyente proporcionando, tras concentración hasta sequedad, 158 mg (98%) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina, compuesto 1005: ES-EM M+1 = 317,07.

10 Ejemplo 1b: Preparación de (S)-2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 6)

15 Tal como se muestra en la figura 2, etapa i, a una disolución agitada del compuesto de fórmula IV, en la que R es un grupo metilo con la configuración S (Boc-L-alanina, compuesto 1006, 3,8 g, 0,02 mol), EDC (4,63 g, 0,024 mol), HOBt (4,0 g, 0,026 mol), DIEA (10,5 ml, 0,06 mol) en 100 ml de DCM se le añadió trifluorometilamina HCl (2,92 g, 0,022 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas y se concentraron a vacío dando un compuesto de fórmula V, en la que R¹ es CH₃ ((S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamato de terc-butilo), compuesto 1007) como un sólido de color blanco (5,4 g, rendimiento del 98%), ¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,9 (sa, 1H); 4,9 (sa, 1H); 4,1 (sa, 1H); 3,8 (sa, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,3 (d, 3H).

25 Tal como se muestra en la figura 2, etapa ii, se trató el compuesto 1007 (5,32 g, 0,0197 mol) con una mezcla 1:1 de DCM/TFA a ta durante 45 min. La concentración hasta sequedad dio amina intermedia, (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, como la sal de TFA, que se usó directamente en la siguiente reacción. Por consiguiente, se agitó una mezcla de un compuesto de fórmula VI, en la que R es flúor (5-fluoro-2,4-dicloropirimidina, compuesto 1008, 3,28 g, 0,0197 mol), la sal de TFA de amina en bruto directamente de lo anterior (5,25 g, 0,0197 mol) y DIEA (10,27 ml, 0,059 mol) en isopropanol a ta durante 16 horas. Se concentró mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo en EtOAc y se lavaron las fases orgánicas sucesivamente con HCl 0,5 N, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) para producir el compuesto 1009 (un compuesto de fórmula VII, en la que R es flúor, R¹ es CH₃ y X es N (4,21 g, rendimiento del 71%), ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,7 (d, 1H); 8,7 (t, 1H); 4,4 (q, 1H); 4,0-3,8 (m, 2H); 1,3 (d, 3H).

35 Tal como se muestra en la figura 2, etapa iii, se calentó en microondas una mezcla del compuesto 1005 (30 mg, 0,075 mmol), el compuesto 1009 (23 mg, 0,075 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (9 mg, 0,0078 mmol) y carbonato de sodio 2 M (115 ul, 0,23 mmol) en 1 ml de DME a 150°C durante 10 minutos. Se filtró mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice usando EtOAc al 30%-hexanos al 70% como eluyente proporcionando, tras concentración hasta sequedad, un tosilato intermedio en bruto que se usó directamente para la siguiente etapa. Se disolvió el producto intermedio en bruto en 1 ml de metanol seco y se añadieron 200 ul de metóxido de sodio al 25% en metanol. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora y se extinguió con HCl 6 N (154 ul). Tras secar la mezcla de reacción bajo un flujo de nitrógeno, se purificó el producto mediante HPCL en fase inversa (gradiente: 10-60% de MeCN/agua con TFA al 0,5%) proporcionando 19,6 mg (68%) de compuesto 6 (un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R¹ = CH₃ con la configuración S y X = N).

45 Ejemplo 2: Preparación de (S)-2-(2-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 5)

50 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (compuesto 1008) por 2,4-dicloropirimidina. Por consiguiente, se aisló el compuesto 5 (un compuesto de fórmula VIII, en la que R = H, R¹ = Me y X = N) (10,8 mg, rendimiento del 40%).

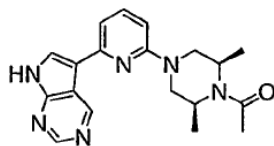
55 Ejemplo 3: Preparación de (S)-2-(6-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 4)

60 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (compuesto 1008) por 1,6-dibromopiridina. Por consiguiente, se aisló el compuesto 4 (un compuesto de fórmula VIII, en la que R = H, R¹ = Me y X = CH) (12,4 mg, rendimiento del 45%).

Ejemplo 4: Preparación de 1-((2S,6R)-4-(6-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (compuesto 1)

65 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por 1-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona y 5-fluoro-2,4-

dicloropirimidina (compuesto 1008) por 1,6-dibromopiridina. Por consiguiente, se aisló el compuesto 1 con la siguiente estructura (50 mg, rendimiento del 75%):



5 Ejemplo 5: Preparación de ((S)-1-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (compuesto 21)

10 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por (S)-pirrolidinol.

Ejemplo 6: Preparación de ((R)-1-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (compuesto 22)

15 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por (R)-pirrolidinol.

Ejemplo 7: Preparación de 5-(5-fluoro-4-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 23)

20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por (S)-metoximetilpirrolidina.

Ejemplo 8: Preparación de 5-(5-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 24)

25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por pirrolidina.

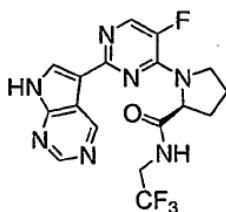
Ejemplo 9: Preparación de 5-(5-fluoro-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 25)

30

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida por (R)-metoximetilpirrolidina.

35 Ejemplo 10: Preparación de (S)-1-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-carboxamida)

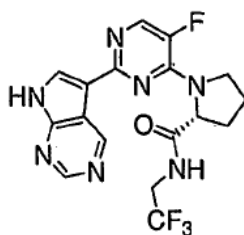
40 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamoato de terc-butilo por ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico. Por consiguiente, se aisló el siguiente compuesto (9,5 mg, 45%):



45 Ejemplo 11: Preparación de (R)-1-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-carboxamida)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamoato de terc-butilo por ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico. Por consiguiente, se aisló el siguiente compuesto (9,2 mg, 38%):

50



Ejemplo 12: Preparación de (R)-2-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 39)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 2, con el cambio de procedimiento de usar (R)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = H, R¹ = Me y X = N.

Ejemplo 13: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 40)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar (R)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R¹ = Me y X = N.

Ejemplo 14: Preparación de (S)-2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (compuesto 41)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)propilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R₁ = Et y X = N.

Ejemplo 15: Preparación de (S)-2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-metoxipropanamida (compuesto 42)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R₁ = CH₂OMe y X = N.

Ejemplo 16: Preparación de (S)-2-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-metoxipropanamida (compuesto 48)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = H, R₁ = CH₂OMe y X = N.

Ejemplo 17: Preparación de 2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4,4-trifluoro-N-metilbutanamida (compuesto 43)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar 1-(metilcarbamoil)-3,3,3-trifluoropropilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R₁ = CH₂CF₃ y X = N.

Ejemplo 18: Preparación de 2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-etilo-4,4,4-trifluorobutanamida (compuesto 44)

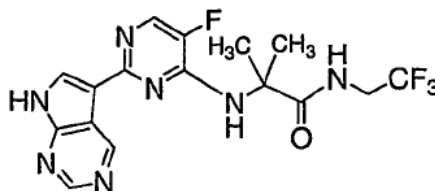
Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar 1-(etilcarbamoil)-3,3,3-trifluoropropilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R₁ = CH₂CF₃ y X = N.

Ejemplo 19: Preparación de 2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-4,4,4-trifluoro-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida (compuesto 45)

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de usar 1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-3,3,3-trifluoropropilcarbamato de terc-butilo como material de partida proporcionando un compuesto de fórmula VIII, en la que R = F, R₁ = CH₂CF₃ y X = N.

Ejemplo 20: Preparación de 2-(5-fluoro-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropanamida (compuesto 56)

- 5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b, con el cambio de procedimiento de sustituir (S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilcarbamoato de terc-butilo por 2-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)propan-2-ilcarbamoato de terc-butilo. Por consiguiente, se aisló el siguiente compuesto:



- 10 Ejemplo 21: Preparación de (S)-2-(6-fenil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 18)

15 Tal como se muestra en la figura 3, etapa i, se calentó una mezcla de ácido fenilborónico (1,22 g), 2,4,6-tricloropirimidina (compuesto 1011), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato de sodio 2 N (15 ml) en DME (25 ml) a 80°C durante la noche. Tras enfriar hasta ta, la adición de agua (30 ml), la extracción con diclorometano (3 x 20 ml), el secado y la evaporación, la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 10-20% en hexano) proporcionó el producto deseado, 6-fenil-2,4-dicloropirimidina (compuesto 1012) (0,544 g). Tal como se muestra en la figura 3, etapa ii, se mezcló el compuesto 1012 (0,34 g) con (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (0,3 g) y diisopropiletilamina (0,63 ml) en isopropanol (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. La evaporación dio un residuo, que tras tratamiento final acuoso y purificación (SiO₂, acetato de etilo al 20%/hexano) produjo 2-(2-cloro-6-fenil-pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propionamida (compuesto 1013) (0,165 g). Tal como se muestra en la figura 3, etapa iii, se calentaron el compuesto 1013 (29 mg), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1005), PdCl₂dppf₂ (7 mg) y fosfato de potasio (32 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) a 80°C durante la noche. A la reacción se le añadió disolución acuosa de hidróxido de litio (2 ml). Tras calentar a 60°C durante 1 h, se añadió agua (20 ml). La extracción con diclorometano (3X), el secado, la evaporación y la purificación (SiO₂, acetato de etilo al 50-100%/hexano) dio 3,7 mg de 2-[6-fenil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida (compuesto 18).

- 30 Ejemplo 22: Preparación de (S)-2-(4,6-dicloropirimidin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 1019) y (S)-2-(2,6-dicloropirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 1020)

35 Tal como se muestra en la figura 4, etapa i, a una disolución de 3-hidroxitetrahydrofurano (446 mg, 5,00 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral, 144 mg, 6,00 mmol). Tras agitar durante 1 hora, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (compuesto 1015) (917 mg, 5,00 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua fría y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) dando una mezcla de isómeros, 2,4-dicloro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-pirimidina (compuesto 1016) y su regioisómero 4,6-cloro-2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-pirimidina (62:28, respectivamente, mediante ¹H-RMN, 1,17 g, 100%), como un aceite incoloro.

45 Tal como se muestra en la figura 4, etapa ii, se preparó (S)-2-(2-cloro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 1017) según el procedimiento del ejemplo 1b.

Tal como se muestra en la figura 4, etapa iii, se preparó (S)-2-(6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 10) según el procedimiento del ejemplo 1b.

50 Tal como se muestra en la figura 4, etapa iv, a una disolución del compuesto 1015 (1,83 g, 10,0 mmol) en etanol (20 ml) a ta se le añadió sal de HCl de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida (1,03 g, 5,00 mmol) y diisopropiletilamina (1,94 g, 2,61 ml, 15,0 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 25-35% en hexanos) dando 2-(4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida (compuesto 1019, 670 mg, rendimiento del 42%) y 2-(2,6-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida (compuesto 1020, 760 mg, rendimiento del 48%), ambos como sólidos de color blanco.

- 55 Ejemplo 23: Preparación de (S)-2-(4-(pirrolidin-1-il)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 31)

5 Tal como se muestra en la figura 4, etapa v, a una disolución del compuesto 1019 (31,7 mg, 0,100 mmol) en DME (0,50 ml) se le añadió una amina nucleófila (pirrolidina, 10 μ l, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (25,8 mg, 34,8 μ l, 0,200 mmol). Se calentó la mezcla a 160°C con microondas durante 5 min., seguido por la adición de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1005, 39,9 mg, 0,100 mmol) y una disolución de CsF (30 mg, 0,20 mmol) en agua (0,25 ml). Se calentó la mezcla a 160°C con microondas durante 5 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente proporcionando, tras concentración a vacío, el tosílato intermedio en bruto. Se disolvió este producto intermedio en 1 ml de metanol seco y se añadieron 200 μ l de metóxido de sodio al 25% en metanol. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora y se extinguió con ácido trifluoroacético. La purificación mediante HPCL en fase inversa dio 35,0 mg de sal de TFA de 2-[4-pirrolidin-1-il-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida (un compuesto de fórmula IX en la que R¹⁰ es 1-pirrolidina).

15 Ejemplo 24: Preparación de (S)-2-(6-(pirrolidin-1-il)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 32)

20 Tal como se muestra en la figura 4, etapa vi, se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 23 usando el compuesto 1020 como material de partida proporcionando el compuesto del título (un compuesto de fórmula X, en la que R¹⁰ es 1-pirrolidina).

25 Ejemplo 25: Preparación de (S)-2-(4-(pirrolidin-1-il)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 33)

30 Tal como se muestra en la figura 5, etapa i, se enfrió una mezcla de sal de HCl de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-propionamida (103 mg, 1,00 mmol), acetona (1,0 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (1,0 ml) hasta 0°C y se le añadió cloruro cianúrico (compuesto 1015) (184 mg, 1,00 mmol). Se agitó la mezcla durante 0,5 horas y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-45% en hexanos) para producir 2-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-propionamida (compuesto 1024, 154 mg, rendimiento del 97%) como un sólido de color blanco.

35 Usando el procedimiento del ejemplo 23, se hizo reaccionar secuencialmente el compuesto 1024 con pirrolidina y el compuesto 1005 para producir el compuesto 33.

40 Ejemplo 26: Preparación de (S)-2-(6-morfolino-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 36)

45 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 23 haciendo reaccionar secuencialmente el compuesto 1024 con morfolina y el compuesto 1005.

50 Ejemplo 27: Preparación de (S)-2-(4-morfolino-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 37)

55 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 24 haciendo reaccionar secuencialmente el compuesto 1020 con morfolina y el compuesto 1005.

60 Ejemplo 28: Preparación de (S)-2-(4-ciano-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 19)

65 Tal como se muestra en la figura 5, etapa iii, se colocaron 4-ciano-2,6-dicloropiridina (compuesto 1021) (346 mg, 2,0 mmol), (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (761 mg, 2,1 mmol), 2 ml de DIEA y 1 ml de NMP en un tubo sellado. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 horas y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos al 50%) proporcionando 135 mg del compuesto 1022 (rendimiento del 60%). Tal como se muestra en la figura 5, etapa iv, se calentaron el compuesto 1022 (31 mg, 0,1 mmol), el compuesto 1005 (52 mg, 0,12 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (6,4 mg) y Na₂CO₃ 2 M (150 μ l) en DME a 160°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente proporcionando, tras concentración a vacío, el tosílato intermedio en bruto. Se disolvió este producto intermedio en 1 ml de metanol seco y se añadieron 200 μ l de metóxido de sodio al 25% en metanol. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora y se extinguió con HCl 6 N (154 μ l). Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano, EtOAc al 100% y MeOH al 5%/DCM) proporcionando 9 mg (rendimiento del 19%) del compuesto 19.

65 Ejemplo 29: Preparación de (S)-2-(6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 20)

Tal como se muestra en la figura 5, etapa v, a una disolución de (S)-2-(4-ciano-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 19, 4,5 mg, 0,012 mmol) en 1 ml de tolueno se le añadió azidotrimetilsilano (150 μ l) y óxido de dibutilestano (10 mg). Se selló el matraz de reacción y se calentó la mezcla de reacción durante 3,5 horas a 130°C. Se concentró la mezcla a vacío seguido por purificación mediante HPCL en fase inversa (MeCN al 0-70%/ agua (TFA al 0,1%) gradiente a lo largo de 20 minutos) proporcionando el compuesto 20 (2,8 mg, rendimiento del 44%).

Ejemplo 30: Preparación de compuestos de fórmula XI

Tal como se muestra en la figura 6, etapa i, se preparó el compuesto 1026 usando el procedimiento del ejemplo 28, con 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 1025) en vez de 4-ciano-2,6-dicloropiridina como material de partida. Tal como se muestra en la figura 6, etapa ii, se hicieron reaccionar el compuesto 1005 y el compuesto 1026 usando el procedimiento del ejemplo 28, seguido por saponificación del éster etílico con hidróxido de sodio metanólico proporcionando ácido 6-((S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilamino)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxílico (compuesto 1027). Un ejemplo representativo para la preparación de compuestos que tienen la fórmula XI es como sigue. Tal como se muestra en la figura 6, etapa iii, a una disolución de ácido 6-((S)-1-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)etilamino)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxílico (5 mg) en 1,0 ml de DMF se le añadió (S)-pirrolidin-2-il)metanol (1,5 mg), 1 gota de Et₃N, 4 mg de HBTU, 4 mg de HOBT. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con 2 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (2 ml x 3). Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante HPCL en fase inversa preparativa proporcionando 3 mg (rendimiento del 60%) del compuesto de fórmula XI en la que NR¹R² es (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il (compuesto 8).

Ejemplo 31: Preparación de 2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-61)quinazolininas

Pueden prepararse compuestos tales como, por ejemplo, el compuesto 38, usando el procedimiento del ejemplo 1b (véase la figura 2), con 2,4-dicloroquinazolina como material de partida.

Ejemplo 32: Preparación de 3-(4-(6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-oxopropanonitrilo (compuesto 30)

Tal como se muestra en la figura 7, etapa i, a una disolución de 2,6-dibromopiridina (4,738 g) en diclorometano (80 ml) se le añadió gota a gota n-butilo-litio (2,5 N, 8,9 ml) a o por debajo de -65°C, seguido por agitación a esta temperatura durante 20 min. Se añadió éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (compuesto 1030) (4,38 g). Tras 15 min., se subió la temperatura hasta -30°C y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se separaron las fases acuosa y orgánica, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 80 ml). Se evaporaron las fases orgánicas combinadas dando un residuo que se trituró con hexano dando éster terc-butílico del ácido 6-bromo-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (compuesto 1031) como un sólido de color blanco (7,05 g).

Tal como se muestra en la figura 7, etapa ii, se mezcló el compuesto 1031 (2,0 g) con TFA (25 ml) en un tubo sellado y se calentó a 128°C durante 2 días. La eliminación del TFA dio un residuo, que se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con trietilamina (2 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,4 ml). Tras 1 hora, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se añadió agua (100 ml). La extracción con diclorometano (3x), concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo al 20%/hexano) dio éster terc-butílico del ácido 6-bromo-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (compuesto 1032) (0,96 g).

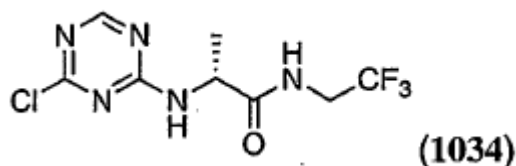
Tal como se muestra en la figura 7, etapa iii, se calentó una mezcla del compuesto 1032 (0,18 g), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1005, 0,20 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (50 mg) y carbonato de sodio 2 N (0,8 ml) en DME (5 ml) a 90°C durante la noche. Se añadió hidróxido de litio acuoso saturado (2 ml) y se calentó la reacción a 60°C durante 1 hora. Se diluyó mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo al 50%/hexano) proporcionando éster terc-butílico del ácido 6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (compuesto 1033, 81,6 mg).

Tal como se muestra en la figura 7, etapa iv, se añadió una disolución de HCl-éter 2 N (3 ml) al compuesto 1033 (78 mg) en metanol (5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 40 min. La evaporación y trituración con éter dio clorhidrato de 6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinilo (compuesto 29, 51 mg).

Tal como se muestra en la figura 7, etapa v, se mezclaron el compuesto 29 (30 mg) y ácido 2-cianoacético, éster de pirrolidin-1-ilo (47 mg) en etanol (2 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,084 ml). Tras agitar a ta durante 12 horas, se añadió agua (30 ml). La extracción con diclorometano (3x) y la purificación cromatográfica (SiO₂, acetato de etilo) proporcionaron 5,3 mg de 3-oxo-3-[6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il]-propionitrilo (compuesto 30).

Ejemplo 33: Preparación de (R)-2-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 78)

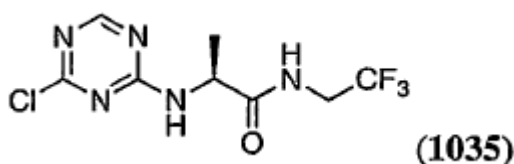
5 A una disolución de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (298 mg, 2,0 mmol) en 4 ml de THF e isopropanol (1:1 v:v) a -20°C se le añadió (R)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (412 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.), seguido por la adición de N,N-isopropiletilamina (516 mg, 4,0 mmol, 2,0 equiv.). Se agitó la reacción a -20°C durante 20 minutos entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se vertió la reacción en acetato de etilo y se lavó con agua. Se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo aceitoso mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 2:1) para producir 186 mg de (R)-2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 1034) (CL/EM: EM+1=284,1, EM-1=282,3, T.R.=1,5 min.).



15 Se preparó (R)-2-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida usando el procedimiento del ejemplo 1b y los compuestos 1034 y 1005 como materiales de partida.

Ejemplo 34: Preparación de (S)-2-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 79)

20 Usando (S)-2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida como material de partida, se preparó (S)-2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (compuesto 1035) mediante el mismo método que se usó en la preparación del compuesto 1034. (EM+1=284,1, EM-1=282,3).



25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 1b con los compuestos 1035 y 1005 como materiales de partida.

30 Ejemplo 35: Preparación de 2-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-9H-purin-9-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropanamida (compuesto 108)

35 Tal como se muestra en la figura 8, etapa i, 5-nitro-2,4-dicloropirimidina (500 mg, 2,58 mmol), se mezclaron clorhidrato de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropanamida (568 mg, 2,58 mmol) y diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) juntos en isopropanol. Tras disminuir la exotermia resultante, se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexanos) para producir 409 mg del compuesto 1036 como un sólido de color naranja, ES-EM (M+1) = 341,9.

40 Tal como se muestra en la figura 8, etapa ii, se disolvió el compuesto 1036 (409 mg, 1,19 mmol) en aproximadamente 10 ml de metanol y se añadió cloruro de amonio (320 mg, 6 mmol) seguido por la adición de polvo de zinc (777 mg, 11,9 mmol). Tras disminuir la exotermia, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite™, que se lavó con metanol. Se recuperó el compuesto 1037 como un sólido de color amarilla pálido tras la eliminación de los compuestos volátiles a vacío, ES-EM (M+1) = 311,9.

45 Tal como se muestra en la figura 8, etapa iii, se disolvió el compuesto 1037 (115 mg, 0,49 mmol) en 3 ml de ortoformiato de metilo y se añadieron 1,5 ml de 4,4-dietoxibutan-2-ona. Se calentó en microondas la mezcla de reacción durante 20 minutos a 160°C seguido por la eliminación de los compuestos volátiles a vacío. Se usó el producto en bruto resultante (compuesto 1038) tal cual en la siguiente reacción.

50 Tal como se muestra en la figura 8, etapas iv y v, se calentó en microondas el compuesto 1038 (48 mg, 0,15 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (17 mg, 0,015 mmol) y 1 ml de acetato de potasio 2 M (ac.) en 2 ml de DME a 160°C durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla en bruto con EtOAc, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el producto en bruto resultante mediante HPCL en fase inversa [gradiente de CH₃CN/H₂O (TFA al 1%)] para producir el compuesto 1039 (15 mg, 0,026 mmol). Posteriormente se trató el

compuesto 1039 con 0,32 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (0,032 mmol) en 1 ml de THF a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el producto mediante HPCL en fase inversa (gradiente de CH₃CN/H₂O (TFA al 0,1%)) para producir el compuesto 108.

5 Ejemplo 36: Preparación de (R)-2-(2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-metilbutanamida (compuesto 110)

10 Tal como se muestra en la figura 9, etapa i, se trató 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (compuesto 1040, 460 mg, 2,0 mmol) en aproximadamente 20 ml de isopropanol con D-valina, éster t-butílico, clorhidrato (420 mg, 2,0 mmol) y DIEA (0,7 ml, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 horas, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) proporcionando 720 mg del compuesto 1041, junto con un 15% del regioisómero (R)-2-(5-bromo-4-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metilbutanoato de terc-butilo, ES-EM (M+H) = 365,5.

15 Tal como se muestra en la figura 9, etapa ii, se colocaron el compuesto 1041 (720 mg, 1,97 mmol, como la mezcla regioisomérica a 85:15), tributil((Z)-2-etoxivinil)estannano (1,42 g, 3,9 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (225 mg, 0,195 mmol) y 10 ml de tolueno en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentaron a 125°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-15%/hexanos) dio 376 mg del compuesto 1042 como un aceite, ES-EM (M+H) = 357.

20 Tal como se muestra en la figura 9, etapa iii, se disolvió el compuesto 1042 (376 mg, 1,06 mmol) en ácido fórmico puro y se calentó a 65°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el compuesto 1043 (267 mg) como un polvo de color tostado.

25 Tal como se muestra en la figura 9, etapa iv, se disolvieron el compuesto 1043 (143 mg, 0,56 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluorometilamina (83 mg, 0,62 mmol), HOBT (83 mg, 0,62 mmol), EDC (119 mg, 0,62 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,2 mmol) en aproximadamente 5 ml de DMF. Tras agitar a ta durante 20 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (aproximadamente 25 ml) y se lavó con agua (3x), HCl (ac.) 0,5 M (1x) y salmuera (1x). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío dando el producto en bruto, que se trató con éter etílico/hexanos (aproximadamente 1:1), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto 1044 (187 mg) como un aceite viscoso.

35 Tal como se muestra en la figura 9, etapa v, se combinó el compuesto 1044 (45 mg, 0,13 mmol) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (compuesto 1005, 47 mg, 0,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,02 mmol) y 1 ml de Na₂CO₃ 2 M en 2 ml de DME. Se calentó la mezcla a 150°C en irradiación de microondas durante 10 minutos. En ese momento, se añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2 ml) a la mezcla de reacción y se siguió aplicando irradiación de microondas a 150°C durante 10 min. Se enfrió la mezcla y se añadió agua (20 ml). La purificación mediante HPCL en fase inversa dio 27 mg del compuesto 110 como un polvo de color amarillo.

40 Ejemplo 37: RMN y espectrometría de masas

45 Se recogieron datos analíticos para determinados compuestos de la presente invención y se registraron tal como sigue: se recogieron los datos de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) usando un instrumento Bruker AMX 500 y disolvente apropiado. El método de cromatografía líquida- espectrometría de masas (CL/EM) usó una columna Hypersil BunS C18 de 5 micrómetros 2,1 x 50 mm con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con un gradiente apropiado. Se analizaron las muestras del espectrómetro de masas en un espectrómetro de masas MicroMass ZQ o Quattro II operado de modo EM único con ionización por electrospray. Se introdujeron las muestras en el espectrómetro de masas usando inyección de flujo (FIA) o cromatografía. La fase móvil para el análisis del espectrómetro de masas consistió en mezclas de acetonitrilo-agua o ácido trifluoroacético (TFA) en algunos casos. La tabla 2 a continuación representa datos de espectros de masas a modo de ejemplo (ES-EM) y datos de ¹H-RMN (RMN) para determinados compuestos de la invención, correspondiendo los números de compuesto en la tabla 2 con los compuestos representados en la tabla 1:

55 Tabla 2

N.º de compuesto	ES-EM (M+H)	¹ H-RMN picos de RMN dados como valores de δ
1	351,20	DMSO-d ₆ : 12,8 (sa, 1H); 9,7 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 4,3 (da, 4H); 3,1 (da, 2H); 2,1 (s, 3h); 1,2 (sa, 6H)
2	438,00	DMSO-d ₆ : 9,72 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,80 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,35 (q, H); 3,90 (m, 2H); 1,42 (d, 3H); 1,40 (t, 3H)

ES 2 401 192 T3

3	409,90	DMSO-d ₆ : 9,70 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,80 (m, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,12 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 1,34 (d, 2H)
4	365,00	DMSO-d ₆ : 13,2 (s a, 1H); 9,7 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 4,4 (m, 1H); 3,8-3,7 (m, 2H); 1,35 (d, 3H)
5	366,00	DMSO-d ₆ : 13,2 (s a, 1H); 9,55 (s, 1H); 9,25 (s a, 1H); 9,05 (m, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 6,7 (d, 1H); 4,8 (m, 1H); 3,9 (m, 2H); 1,4 (d, 3H)
6	384,00	DMSO-d ₆ : 13,2 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,7 (dd, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,9-3,7 (m, 2H); 1,4 (d, 3H)
7	491,00	DMSO-d ₆ : 9,60 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,82 (m, 1H); 8,35 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 1,78 (m, 3H); 1,46 (d, 3H); 1,12 (m, 2H); 0,90 (d, 3H)
8		DMSO-d ₆ : 9,60 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,82 (m, 1H); 8,45 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,70-3,20 (m, 4H); 1,80 (m, 4H); 1,40 (d, 3H)
9	462,90	
10	451,20	metanol-d ₄ : d 1,55 (d, 3H), 2,08-2,39 (m, 2H), 3,71-4,12 (m, 7H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,57-5,70 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,96 (s, a, 1H)
11	507,00	
12	478,90	
13	492,90	DMSO-d ₆ : 9,60 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,80 (m, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,10-3,60 (m, 5H); 3,25 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,38 (d, 3H)
14	466,90	DMSO-d ₆ : 9,70 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,75 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,00-3,60 (m, 10H); 1,42 9d, 3H)
15	466,90	DMSO-d ₆ : 9,58 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,80 (m, 1H); 8,35 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 3,90 (m, 3H); 3,60 (m, 5H); 3,00 (s, 3H); 1,41 (d, 3H)
16	479,00	DMSO-d ₆ : 9,70 s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,75 (m, 2H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,00-3,70 (m, 4H); 1,85 (m, 1H); 1,38 (d, 3H); 1,20 (d, 3H); 0,88 (m, 6H)
17	513,00	
18	442,10	metanol-d ₄ : 9,86 & 8,65 (2s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 1,60 (d, 3H)
19	390,00	DMSO-d ₆ : 12,5 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,8-3,98 (m, 2H), 1,41 (d, 3H)
20	433,00	DMSO-d ₆ : 13,0 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)
21	315,20	DMSO-d ₆ : 13,05 (s a, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,1-1,9 (m, 4H)
22	315,20	DMSO-d ₆ : 13,05 (s a, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,1-1,9 (m, 4H)
23	329,20	DMSO-d ₆ : 13,0 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 4,55 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,1-1,95 (m, 4H)

ES 2 401 192 T3

24	285,20	DMSO-d ₆ : 12,95 (s a, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 3,8 (m, 4H); 2,0 (m, 2H)
25	285,20	metanol-d ₄ : 9,8 (s, 1H); 9,1 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 4,7 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (s, 3H); 2,25-2,05 (m, 4H)
26	409,90	DMSO-d ₆ : 13,05 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,3 (m, 2H); 4,8 (d, 1H); 4,05-3,8 (m, 4H); 2,3 (m, 1); 2,05-1,9 (m, 3H)
27	410,00	DMSO-d ₆ : 13,05 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,3 (m, 2H); 4,8 (d, 1H); 4,05-3,8 (m, 4H); 2,3 (m, 1); 2,05-1,9 (m, 3H)
28	378,10	CDCl ₃ : 11,42 (s a, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71-7,27 (m, 3H), 6,75 (s a, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,77 (s a, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,52 (s, 9H)
29	278,20	metanol-d ₄ : 9,95 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,83 (s a, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,58 (dd, 2H), 3,10 (m, 2H)
30	345,20	metanol-d ₄ : 9,80, 9,76 (2s, 1H), 8,84, 8,80 (2s, 1H), 8,15, 8,14 (2s, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,44, 7,41 (2d, 1H), 6,75 (s a, 1H), 4,33, 4,27 (s a, 2H), 4,02, 3,95 (2s, 2H), 3,90, 3,76 (2dd, 2H), 2,94, 2,83 (2m, 2H)
31	435,10	metanol-d ₄ : 1,55 (d, 3H), 1,99-2,18 (m, 4H), 3,66-3,76 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 2H), 4,60 (q, 1H), 6,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,41 (s, 1H)
32	435,10	metanol-d ₄ : 1,53 (d, 3H), 2,04-2,14 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 3,95 (q, 2H), 4,64 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H)
33	436,10	metanol-d ₄ : 1,53 (d, 3H), 2,01-2,12 (m, 4H), 3,55-3,88 (m, 4H), 3,90-4,01 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,77 (s, 1H)
34	416,00	DMSO-d ₆ : 9,75 (m, 1H); 9,00 (m, 2H); 8,65 (m, 2H); 7,95 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 5,08 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 1,55 (d, 3H)
35	451,10	metanol-d ₄ : 1,34-1,39 (m, 4H), 1,65 (d, 3H), 3,64-4,01 (m, 6H), 4,57 (q, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,10 (s, 2H)
36	451,10	tautómero principal (76%), metanol-d ₄ : 1,52 (d, 3H), 3,64-3,99 (m, 10H), 4,56 (q, 1H), 6,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,91 (s, 1H)
37	452,10	tautómero principal (68%), metanol-d ₄ : 50 (d, 3H), 3,67-3,99 (m, 10H), 4,44-4,57 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,82 (s, 1H)
38	416,00	DMSO-d ₆ : 9,70 (s, 1H); 9,00 (m, 2H); 8,78 (m, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,76 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 3,95 (m, 2H)
39	366,00	DMSO-d ₆ : 9,62 (s, 1H); 9,30 (s a, 1H); 9,05 (s a, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 6,78 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 1,42 (d, 3H)
40	384,00	DMSO-d ₆ : 9,65 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,76 (dd, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 4,63 (m, 1H); 3,88 m, 2H)
41	398,00	DMSO-d ₆ : 9,56 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,80 (dd, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,28 (d, 1H); 7,80 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 1,90 (q, 2H); 1,00 (t, 3H)
42	414,10	metanol-d ₄ : 3,43 (s, 3H), 3,77-4,01 (m, 4H), 4,83 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,79 (d, 1H)
43	384,10	DMSO-d ₆ : 13,0 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (q, 1H), 8,1 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (s, 3H)
44	398,10	DMSO-d ₆ : 13,0 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 2,85-3,2 (m, 4H), 1,0 (t, 3H)
45	452,10	DMSO-d ₆ : 13,0 (s, 1H), 9,6 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 5,1 (q, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,0 (m, 2H)

ES 2 401 192 T3

46	410,00	DMSO-d ₆ : 9,70 (s, 1H); 9,10 (m, 1H); 8,88 (m, 2H); 8,66 (m, 1H); 8,40 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 1,50 (d, 3H)
47	446,20	metanol-d ₄ : 3,48 (s, 3H), 3,83-4,08 (m, 4H), 5,37 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,76 (s, 1H)
48	396,10	metanol-d ₄ : 3,42 (s, 3H), 3,75-4,00 (m, 4H), 4,98 (s, a., 1H), 7,30 (s, a., 1H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,52 (d, 1H)
49	230,90	metanol-d ₄ : 10,07 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,50 (d, 1H)
50	399,90	metanol-d ₄ : 9,86 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 5,03 (dd, 1H), 4,11 (ddd, 2H), 3,99-3,82 (m, 2H)
51	382,10	metanol-d ₄ : 8,82 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,67 (dd, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H)
52	428,40	DMSO-d ₆ : 13,5 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,65 (dd, 1H); 8,35 (m, 2H); 5,45 (d, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,35-4,05 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 2,4 (m, 1H); 2,05 (s, 1H)
53	428,40	DMSO-d ₆ : 12,8 (s a, 1H); 9,6 (s, 1H); 8,9 (m, 2H); 8,35 (m, 1H); 8,2 (m,1H); 5,5 (d, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,4-3,8 (m, 4H); 2,2-2,0 (m, 2H)
54	406,20	metanol-d ₄ : 1,51-2,09 (m, 6H), 2,39-2,46 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,86-4,06 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,57 (s, 1H)
55	378,20	metanol-d ₄ : 2,46-2,54 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,85-4,37 (m, 4H), 5,05-5,11 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,67 (s, 1H)
56	398,10	DMSO-d ₆ : 13,09 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,46 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 1,58 (s, 6H)
57	396,10	DMSO-d ₆ : 13,04 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 1,55 (t, 1,55 Hz, 2H), 1,17 (t, 1,17 Hz, 2H)
58	353,00	DMSO-d ₆ :13,1(m a,1H), 9,53 (s,1H), 9,0 (s,1H), 8,37 (s,1H), 8,33 (d,1H), 8,25 (d, 1H), 7,55 (dd,2H), 7,15 (t,2H), 5,5 (setp,1H), 1,57 (d,6H)
59	353,00	DMSO-d ₆ :13,1(m a,1H), 9,53 (s,1H), 9,0 (s,1H), 8,37 (s,1H), 8,33 (d,1H), 8,25 (d, 1H), 7,55 (dd,2H), 7,15 (t,2H), 5,5 (setp,1H), 1,57 (d,6H)
60	408,10	metanol-d ₄ : 3,61-3,77 (m, 3H), 3,86-4,03 (m, 4H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,73 (s, 1H)
61	406,20	metanol-d ₄ : 1,55-2,09 (m, 5H), 2,39-2,46 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,86-4,06 (m, 2H), 7,06 (s, a., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,58 (s, 1H)
62	438,10	DMSO-d ₆ : 13,13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,36 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,82 -3,74 (m, 2H), 2,50 (qn, J = 1,8 Hz, DMSO-d ₆), 2,2 (d, 2H), 2,01 -1,97 (m, 2H), 1,59 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,25 (d; J = 12,8 Hz, 1H)
63	380,10	metanol-d ₄ : 9,78 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 1,72 (s, 6H)
64	392,10	metanol-d ₄ : 9,76 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-p-TsOH), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar-p-TsOH), 6,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 -3,82 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,37 (m y s, 4,5H, CH ₃ -TsOH y CH ₂ -ciclobutilo), 2,15 -2,12 (m, 2H)
65	426,50	CD ₃ CN: 11,58 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,2-4,6 (s, 16H), 3,91 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,08 (dd, 6H)

ES 2 401 192 T3

66	426,50	CD ₃ CN: 11,54 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,4-3,7 (s, 18), 3,25 (d, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,00 (dd, 6H)
67	447,40	CD ₃ CN: 11,4 (s, 1H), 9,67 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H) 5,25 (d, 2H), 4,17 (m, 2H)
68	394,20	metanol-d ₄ : 9,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,05 -4,02 (m, 1H), 3,88 -3,85 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
69	380,20	metanol-d ₄ : 9,66 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05 -4,00 (m, 1H), 3,89 -3,86 (m, 1H), 2,08 -2,05 (m, 1H), 2,01 -1,96 (m, 1H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
70	370,10	DMSO-d ₆ : 9,58 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,37 (s, H), 4,17 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 -3,88 (m, 2H)
71	384,10	DMSO-d ₆ : 9,70 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 -3,87 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 6,8, 12,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H)
72	392,10	DMSO-d ₆ : 13,19 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 0,5 TsOH), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 0,5 TsOH), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,99 -3,67 (3 x m, 5H), 2,35 (m a, 1H), 2,29 (s, 3H, 0,5 TsOH), 2,09-2,03 (m a, 3H)
73	408,20	DMSO-d ₆ : 13,24 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,8 (t, 1H), 5,35 (s a, 1H), 3,95 -3,90 (m, 2H), 3,15 (s a, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,03 (s a, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
74	426,20	DMSO-d ₆ : 13,26 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,97 -3,90 (m, 2H), 3,24 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,44 -2,40 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
75	426,50	CD ₃ CN: 11,6 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,6-4,9 (s, 8H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,08 (dd, 6H)
76	352,09	DMSO-d ₆ : 13,20 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,01 -3,90 (m, 2H)
77	412,40	CD ₃ CN: 11,53 (s, 1H), 9,78 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,0-7,7 (m, 9H), 6,58 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 0,92 (t, 3H)
78	367,10	DMSO-d ₆ : 12,8 (m, 1H); 9,85 (s, 0,5 H); 9,62 (s, 0,5H); 8,95 (m, 1H); 8,80-8,60 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,42 (m, 1H); 8,25-8,15 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 1,32 (m, 3H)
79	367,10	DMSO-d ₆ : 12,8 (m, 1H); 9,85 (s, 0,5 H); 9,62 (s, 0,5H); 8,95 (m, 1H); 8,80-8,60 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,42 (m, 1H); 8,25-8,15 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 1,32 (m, 3H)
80	394,20	DMSO-d ₆ : 13,2 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,98 (s a, 2H), 8,61 (s a, 2H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,78 (s a, 2H), 2,13 -2,07 (m, 1H), 1,97 -1,93 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
81	412,20	DMSO-d ₆ : 13,35 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,32 -8,31 (m, 2H), 7,57 -7,55 (m, 1H), 3,85 -3,70 (m, 2H), 2,20 -2,16 (m, 1H), 1,97 -1,92 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

ES 2 401 192 T3

82	366,20	
83	335,30	DMSO-d ₆ : 9,39 (s, H), 8,95 (s, H), 8,60 (s, H), 8,22 (s, H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 -7,20 (m, 2H), 6,71 (s, H), 5,58 (s, H), 3,48 (q, H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
84	335,30	DMSO-d ₆ : 9,39 (s, H), 8,95 (s, H), 8,60 (s, H), 8,22 (s, H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 -7,20 (m, 2H), 6,71 (s, H), 5,58 (s, H), 3,48 (q, H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
85	331,30	
86	331,30	
87	408,40	CD ₃ CN: 10,11 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,05 (dd, 6H)
88	394,40	CD ₃ CN: 10,11 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,91 (t, 3H)
89	426,25	metanol-d ₄ : 9,84 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (t a, 1H), 8,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 6H)
90	408,21	
91	381,20	DMSO-d ₆ : 13,1 (m, 1H); 9,90 (s, 0,5H); 9,60 (s, 0,5H); 8,95 (d, 1H); 8,80 (m, 0,5H); 8,68 (m, 0,5H); 8,55 (m, 1,5H); 8,45 (s, 0,5H); 8,25 (m, 0,5H); 8,20 (m, 0,5H); 4,50 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 0,95 (m, 3H)
92	407,20	
93	426,40	DMSO-d ₆ : 12,35 (s a, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,1 (s, 1H); 8,85 (m, 1H); 8,35 (m, 2H); 4,85 (dd, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,1-3,7 (m, 4H); 2,3 (m, 1H); 1,95 (m, 1H)
94	408,40	DMSO-d ₆ : 13,2 (s a, 1H); 9,65 (m, 1H); 9,05 (m, 2H); 8,6 (m, 1H); 8,35 (d, 1H); 6,85 (m, 0,7H); 6,25 (m, 0,3H); 5,0 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,15-3,6 (m, 4H); 2,3 (m, 1H); 2,0 (m, 1H)
95	396,11	
96	392,40	CD ₃ CN: 10,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,17 (m, 1H)
97	442,40	
98	406,40	metanol-d ₄ : 9,58 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,57 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,78 -3,75 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 4H),
99	410,30	CD ₃ CN: 10,20 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,30 (m, 1H)
100	460,40	CD ₃ CN: 10,25 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,08 (m, 1H)
101	408,14	metanol-d ₄ : 9,73 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,05 -4,02 (m, 2H), 3,85 -3,82 (m, 2H), 2,83 -2,77 (m, 1H), 2,46 -2,40 (m, 1H),
102	424,30	
103	380,20	DMSO-d ₆ : 13,15 (s a, 1H); 9,60 (m, 1H); 9,40 (s a, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,18 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 5,35 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,3 (s, 2,5H); 2,9 (s, 0,5H); 1,42 (m, 3H)

104	398,16	DMSO-d ₆ : 13,2 (m, 1H); 9,62 (m, 1H); 9,05 (s, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,30 (m, 1H); 7,98 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,30 (s, 2,5H); 2,90 (s, 0,5H); 1,39 (m, 3H)
105	430,10	metanol-d ₄ : 9,87 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 1,86 (s, 6H).
106	362,10	DMSO-d ₆ : 12,49 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (t, J = 51,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,29 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H)
107	380,10	DMSO-d ₆ : 12,46 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,07 (t, J = 51,1 Hz, 0,4H), 5,84 -5,60 (m, 1H), 3,39 -3,32 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 0,00 (TMS)
108	404,95	metanol-d ₄ : 9,9 (s, 1H), 9,15 (dos s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (NH t, 1H), 7,7 (d, 2H, ácido p-toluenosulfónico, sal al 33%), 7,2 (d, 2H, ácido p-toluenosulfónico, sal al 33%), 3,85 (m, 2H), 2,35 (s, 3H, ácido p-toluenosulfónico, sal al 33%), 2 (s, 6H)
109	376,02	DMSO-d ₆ : 13,12 (a, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,10 -9,04 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,04 -3,96 (m, 2H)
110	418,30	metanol-d ₄ : 10,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
111	390,30	
112	404,30	
113	405,50	

Aunque en el presente documento se han representado y descrito anteriormente determinadas realizaciones a modo de ejemplo, se apreciará que los compuestos de la invención pueden prepararse según los métodos descritos en general anteriormente usando materiales de partida apropiados mediante métodos disponibles en general para un experto habitual en la técnica.

5

Ejemplo 38: Ensayo de inhibición de JAK3

10

Se exploraron compuestos para determinar su capacidad para inhibir JAK3 usando el ensayo mostrado a continuación. Se llevaron a cabo reacciones en un tampón de cinasa que contenía HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM y BSA al 0,01%. Las concentraciones de sustrato en el ensayo eran ATP 5 μM (ATP 200 uCi/μmol) y poli(Glu)₄Tyr 1 μM. Se llevaron a cabo las reacciones a 25°C y JAK3 1 nM.

15

A cada pocillo de una placa de policarbonato de 96 pocillos se añadieron 1,5 μl de un inhibidor de JAK3 candidato junto con 50 μl de tampón cinasa que contenía poli(Glu)₄Tyr 2 μM y ATP 10 μM. Entonces se mezcló esto y se añadieron 50 μl de tampón cinasa que contenía enzima JAK3 2 nM para iniciar la reacción. Tras 20 minutos a temperatura ambiente (25°C), se detuvo la reacción con 50 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 20% que también contenía ATP 0,4 mM. Entonces se transfirió todo el contenido de cada pocillo a una placa de filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un colector de células de TomTek. Tras lavar, se añadieron 60 μl de líquido de centelleo y se detectó la incorporación de ³³P en un TopCount de Perkin Elmer.

20

Ejemplo 39: Ensayo de inhibición de JAK2

25

Los ensayos fueron tal como se describieron anteriormente en el ejemplo 36 excepto porque se usó enzima JAK-2, la concentración final de poli(Glu)₄Tyr era 15 μM y la concentración final de ATP era 12 μM.

30

La tabla 3 representa los datos de inhibición enzimática (K_i) para determinados compuestos a modo de ejemplo. Los números de compuesto en la tabla 3 corresponden a los compuestos representados en la tabla 1. En la tabla 3, "A" representa una K_i de menos de 0,5 μM, "B" representa a K_i de entre 0,5 y 5,0 mM y "C" representa una K_i superior a 5,0 μM para la enzima indicada.

Tabla 3

N.º de comp.	JAK2	JAK3
1	A	A
2	C	B
3	C	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	B	A
8	B	A
9	B	A
10	C	B
11	C	B
12	B	A
13	B	B
14	B	A

N.º de comp.	JAK2	JAK3
39	A	A
40	A	A
41	B	A
42	B	A
43	B	B
44	B	B
45	A	A
46	B	A
47	C	B
48	C	B
49	C	B
50	B	A
51	C	C
52	B	B

N.º de comp.	JAK2	JAK3
77	B	A
78	B	A
79	B	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	B	A
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	A

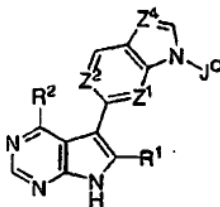
N.º de comp.	JAK2	JAK3
15	B	B
16	B	B
17	B	B
18	B	A
19	B	A
20	B	A
21	B	B
22	B	B
23	B	B
24	B	B
25	B	B
26	C	B
27	A	A
28	B	B
29	B	B
30	A	A
31	C	B
32	C	C
33	C	C
34	B	A
35	C	B
36	C	C
37	C	C
38	A	A

N.º de comp.	JAK2	JAK3
53	C	B
54	A	A
55	B	B
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	B	A
61	B	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	B	B
68	A	A
69	A	A
70	B	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	B	A
76	A	A

N.º de comp.	JAK2	JAK3
91	A	A
92	A	A
93	B	A
94	A	A
95	C	C
96	A	A
97	B	A
98	A	A
99	B	A
100	B	A
101	A	A
102	A	A
103	B	A
104	B	A
105	A	A
106	A	A
107	A	A
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	A
113	A	A

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula:



(II-b)

en la que cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es, independientemente, CH o N, en la que al menos uno de Z^1 o Z^2 es N;

R^1 es -(radical alifático C_{1-2}) $_p$ - R^4 , estando R^1 opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de J;

R^2 es -(radical alifático C_{1-2}) $_d$ - R^5 , estando R^2 opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de J;

R^4 es H, halógeno, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , radical alifático C_{1-3} , ciclopropilo, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$ u OH;

R^5 es H, halógeno, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , radical alifático C_{1-3} , ciclopropilo, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$ u OH;

J es halógeno, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN o radical alifático C_{1-2} no sustituido, o dos grupos J, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo o $C=O$;

p y d son cada uno independientemente 0 ó 1;

Q es un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^Q ;

J^Q es halógeno, OCF_3 , $-(V_m)-R''$, $-(V_m)-CN$, $-(V_m)-NO_2$ o $-(V_m)$ -(radical haloalifático C_{1-4}), o dos grupos J^Q , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-8 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con 0-4 apariciones de J^U ;

V es un radical alifático C_{1-10} , en el que hasta tres unidades de metileno están sustituidas por G^V , seleccionándose G^V de $-NH-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NH(O)-$, $-NRC(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NRC(O)O-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NR-$, $-NHS(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NRC(O)NH-$, $-NHC(O)NR-$, $-NRC(O)NR$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR-$, $-NHS(O)_2NH-$, $-NRS(O)_2ZNH-$, $-NHS(O)_2NR-$, $-NRS(O)_2NR-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; y estando V opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^V ;

R'' es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de radical alifático C_{1-6} , radical cicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R'' , o un grupo R'' y un grupo R, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido; estando cada grupo R'' opcionalmente sustituido, independiente y opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^R ;

R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de radical alifático C_{1-6} , radical cicloalifático C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R, forman un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido; estando cada grupo R independiente y opcionalmente sustituido con 1-4 apariciones de J^X ;

cada J^V , J^U , J^X y J^R se selecciona cada uno independientemente de halógeno, L, $-(L_n)-R'$, $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)$ -(radical cicloalifático C_{3-10}), $-(L_n)$ -(arilo C_{6-10}), $-(L_n)$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), $-(L_n)$ -(heterociclilo de 5-10 miembros), oxo, haloalcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(L_n)-NO_2$, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-C(O)OR'$, $-C(O)OH$, $-C(O)R'$, $-C(O)H$, $-OC(O)R'$ o $-NC(O)R'$; o dos grupos J^V , J^U , J^X o J^R cualquiera, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo J^V , J^U , J^X y J^R , forman un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros;

R' es H o radical alifático C₁₋₆; o dos grupos R', o un grupo R' y un grupo R, junto con el átomo al que están unidos, opcionalmente forman un radical cicloalifático o heterociclilo de 3-6 miembros, estando dicho radical alifático, radical cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido con R*, -OR*, -SR*, -NO₂, -CF₃, -CN, -C(O)OR*, -C(O)R*, OC(O)R* o NHC(O)R*, en los que R* es H o un radical alifático C₁₋₆ no sustituido;

L es un radical alifático C₁₋₆ en el que hasta tres unidades de metileno están sustituidas por -NH-, -NR⁶-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR⁶-, -C(=N-CN), -NHC(O)-, -NR⁶C(O)-, -NH(O)O-, -NR⁶C(O)O-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NR⁶-, -NHS(O)₂-, -NR⁶S(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR⁶C(O)NH-, -NHC(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)NR⁶-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁶-, -NHS(O)₂NH-, -NR⁶S(O)₂NH-, -NHS(O)₂NR⁶-, -NR⁶S(O)₂NR⁶-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R⁶ se selecciona de radical alifático C₁₋₆, radical cicloalifático C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 5-10 miembros; o dos grupos R⁶, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, junto con el/los átomo(s) al/a los que está unido cada grupo R⁶, forman un heterociclilo de 3-8 miembros;

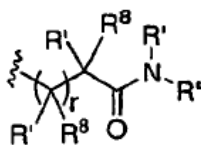
cada uno de m y n es, independientemente, 0 ó 1;

significando el término "radical alifático" o "grupo alifático" una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que contiene 1-20 átomos de carbono alifático;

pudiendo estar una cadena alifática o alquílica opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo; lo que significa que una unidad metileno de la cadena alifática o alquílica está opcionalmente sustituida por dicho otro átomo o grupo tal como -NR-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C()NR-, -C(=N-CN), -NRC(O)-, -NRC(O)O-, -S(O)₂NR-, -NRS(O)₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRS(O)₂NR-, -S(O)- o -S(O)₂-, definiéndose R en el presente documento;

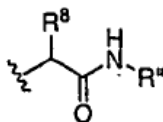
significando el término "heteroátomo" uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque J^Q es



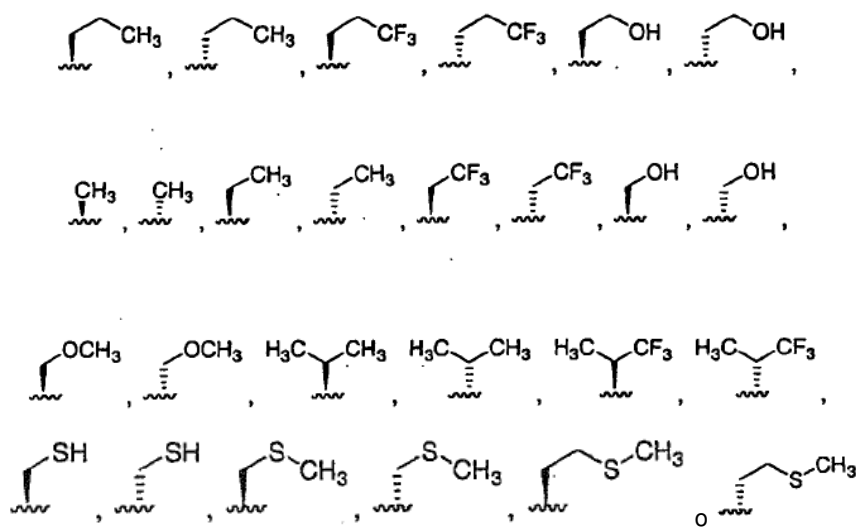
en la que cada R^b, de manera independiente, está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V; y r es 0 ó 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque J^Q es

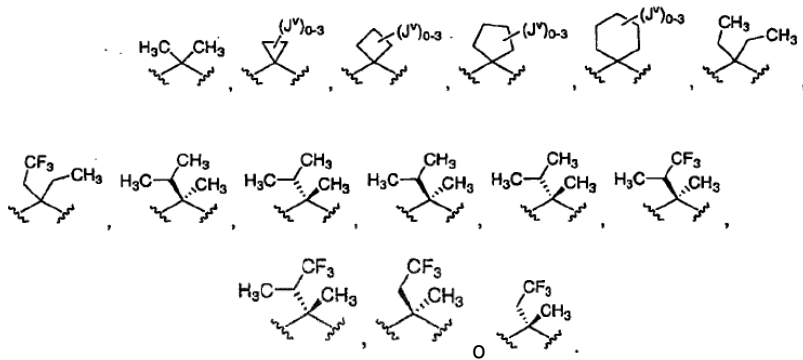


en la que R^b está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V.

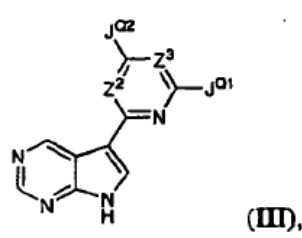
4. Compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R^b se selecciona de



5. 5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque r es 0 y R', R⁸ y el carbono de intervención juntos son



10 6. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque cada uno de Z¹ y Z² es N.
 7. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R'' es CF₃, CH₂CF₃ o CH₂CH₂CF₃.
 8. Compuesto que tiene la fórmula:



20 en la que Z² es CH o N;
 Z³ es C-J^{Q3} o N;
 J^{Q1} es -N(R')R'', -CH₂N(R')R'', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)R⁹R'', -NR'C(O)OR'', -NR'C(O)OR⁹R'', -NR'C(R')(R⁸)R'', -NR'C(R')(R⁸)C(O)OR'', -N(R')R⁹R'', -N(R')R⁹R'', -N(R')R⁹N(R')R'', -N(R')R⁹OR'', -NR'C(R')(R⁸)R'', -NR'CH₂C(O)N(R')R'' o -NR'CR'(R⁸)C(O)N(R')R'';
 J^{Q2} es hidrógeno, -C(O)OH, -C(O)OR'', -C(O)OR⁹R'', -C(O)R'', -C(O)R⁹R'', -C(O)NHR'', -C(O)N(R)R'', -C(O)NHR⁹OR'', -C(O)NHR⁹R'', -C(O)N(R)R⁹R'', -OH, -OR'', -CN o -R'';
 30 en la que

a) R^8 es H, alquilo C_{1-6} , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CN o CH_2OR' ; o R^8 y R' tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando R^8 o dicho anillo opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J^V ; y

5 b) R^9 es radical alifático C_{1-6} ; o R^9 y R o R' , tomados junto con el/los átomo(s) al/a los que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando R^9 o dicho anillo opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de J^V ; y

10 J^{Q3} es hidrógeno, halo o NO_2 ;

significando el término "radical alifático" o "grupo alifático" una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que contiene 1-20 átomos de carbono alifático;

15 pudiendo estar una cadena alifática o alquímica opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo; lo que significa que una unidad de metileno de la cadena alifática o alquímica está opcionalmente sustituida por dicho otro átomo o grupo tal como $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)O-$, $-S(O)_2NR-$, $-NRS(O)_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRS(O)_2N-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$, en los que R se define en el presente documento;

20 significando el término "heteroátomo" uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico.

25 9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque Z^2 es CH.

10. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque Z^2 es N.

30 11. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque Z^3 es $C-J^{Q3}$.

12. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque J^{Q3} es F.

13. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque J^{Q3} es H.

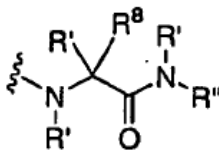
35 14. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque Z^3 es N.

15. Compuesto según la reivindicación 14, caracterizado porque Z^2 es N.

40 16. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque J^{Q2} es hidrógeno.

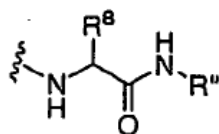
17. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque J^{Q2} es $-C(O)OH$, $-C(O)OR''$, $-C(O)R''$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R)R''$, $-C(O)N(R)R^9R''$, $-CN$ o $-R''$, en el que J^{Q2} está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V .

45 18. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque J^{Q1} es



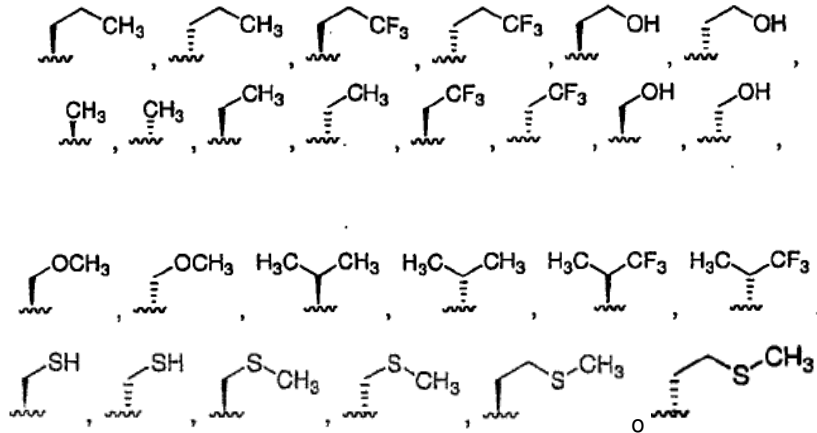
50 en la que R^8 está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V .

19. Compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque J^{Q1} es

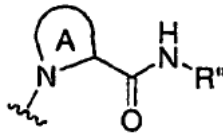


55 en la que R^8 está opcionalmente sustituido con hasta dos apariciones de J^V .

20. Compuesto según la reivindicación 19, caracterizado porque R^8 se selecciona de

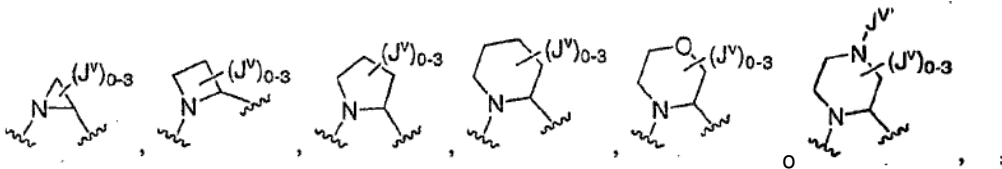


21. Compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque J^{Q1} es



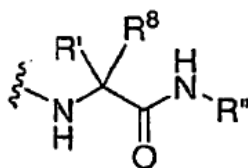
en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con hasta cuatro apariciones de J^V .

22. Compuesto según la reivindicación 21, caracterizado porque el anillo A se selecciona de

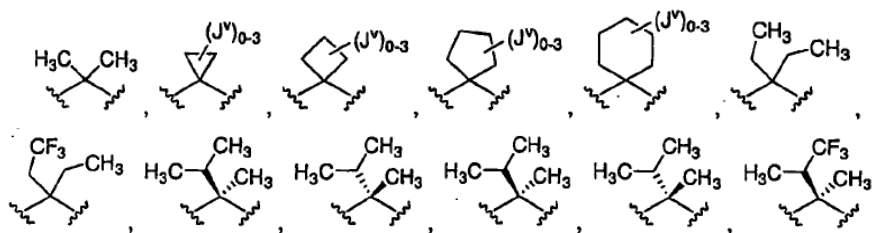


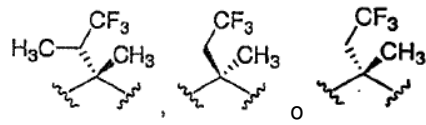
en las que J^V es H o J^V .

23. Compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque J^{Q1} es



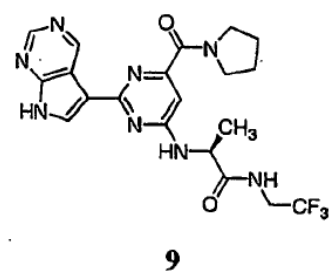
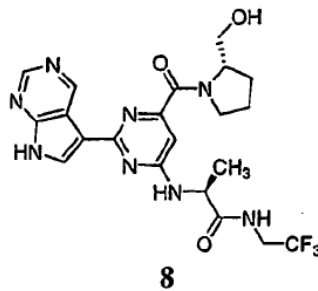
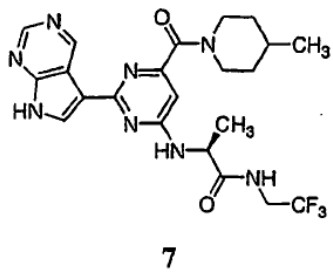
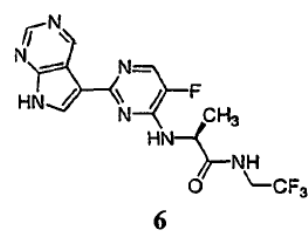
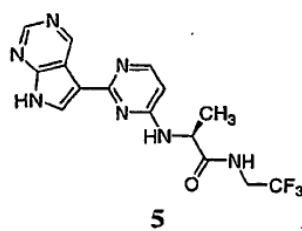
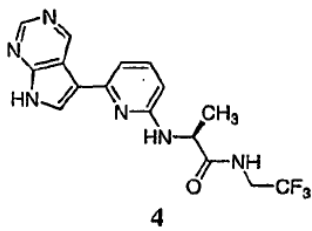
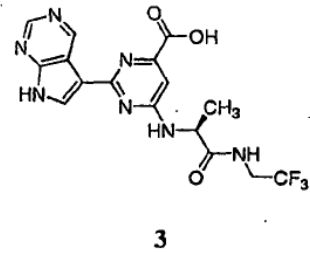
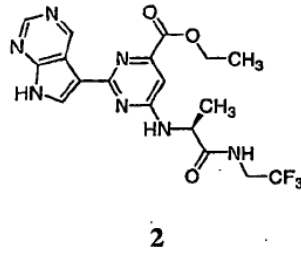
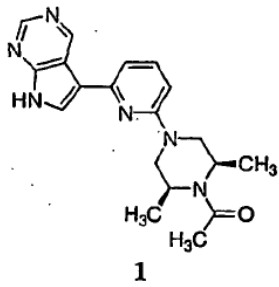
24. Compuesto según la reivindicación 23, caracterizado porque R' , R^8 y el carbono de intervención juntos son

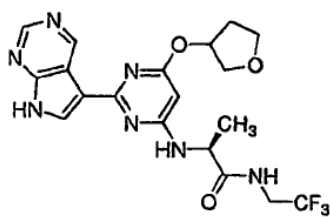




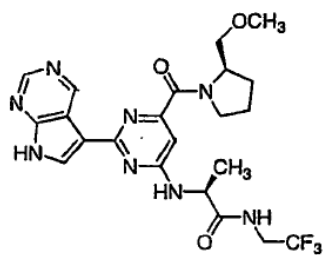
25. Compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque R" es CF₃, CH₂CF₃ o CH₂CH₂CF₃.

5 26. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona de:

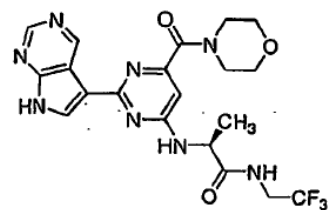




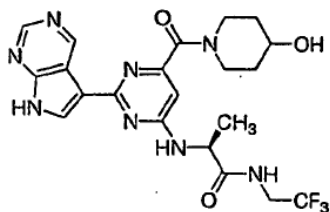
10



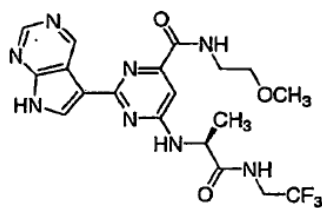
11



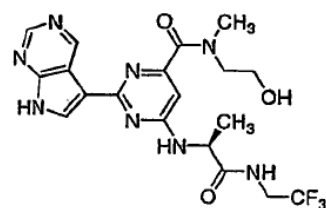
12



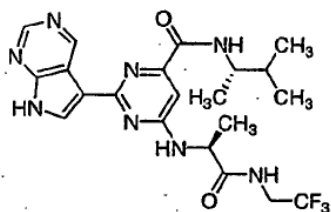
13



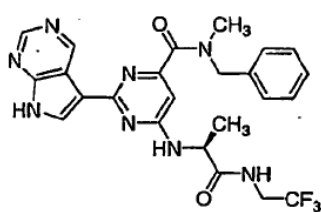
14



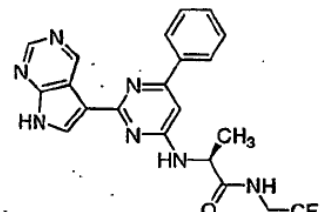
15



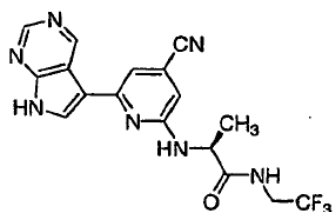
16



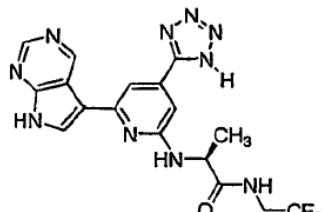
17



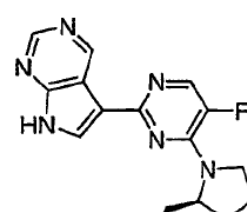
18



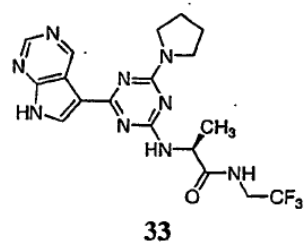
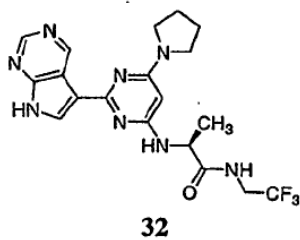
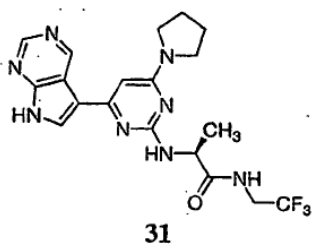
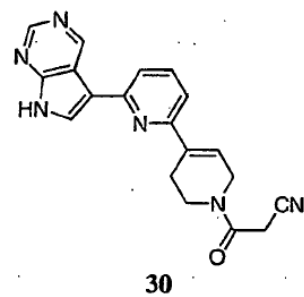
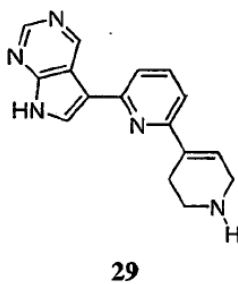
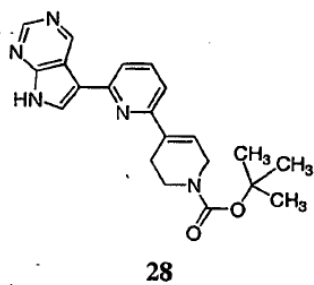
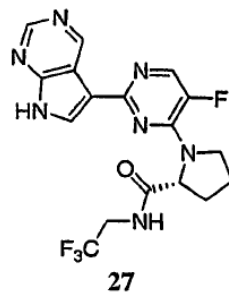
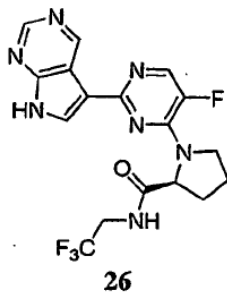
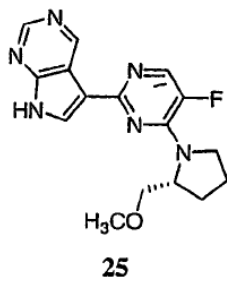
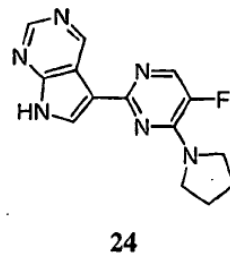
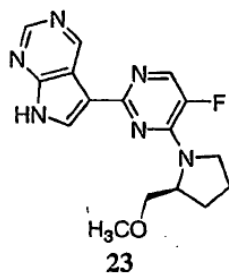
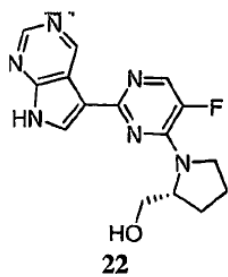
19

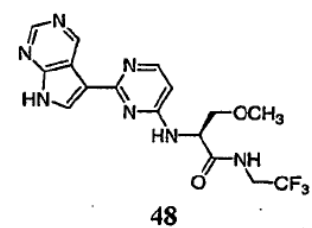
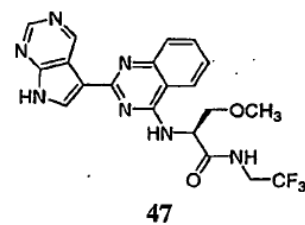
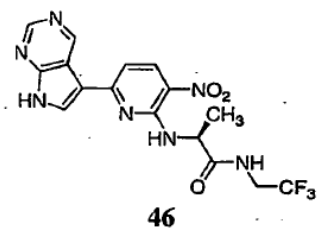
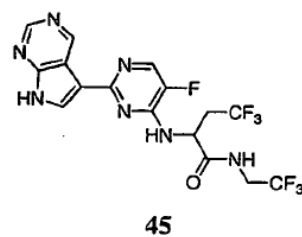
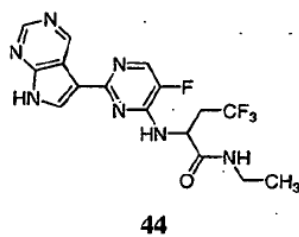
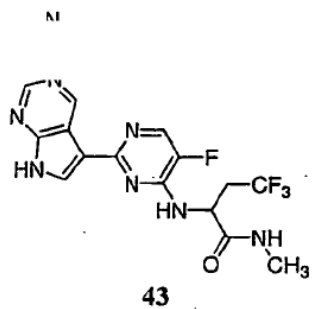
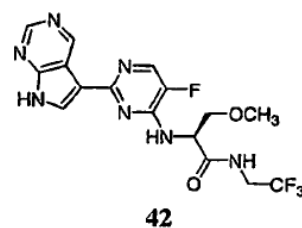
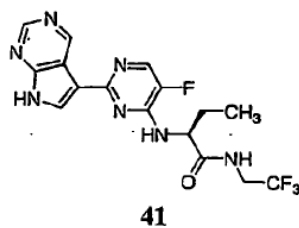
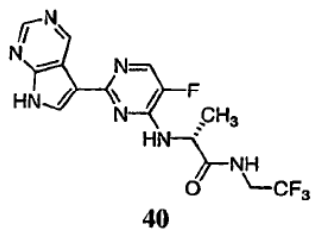
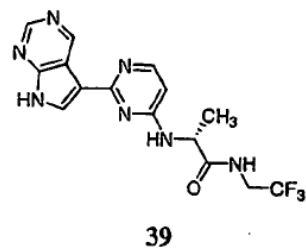
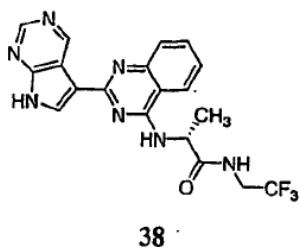
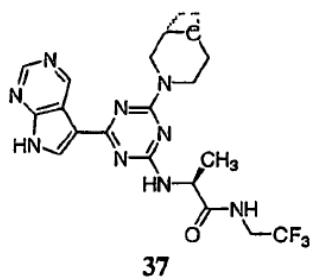
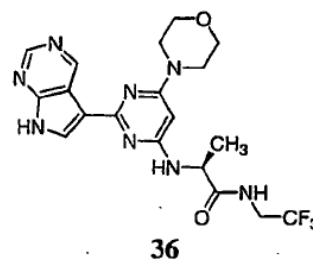
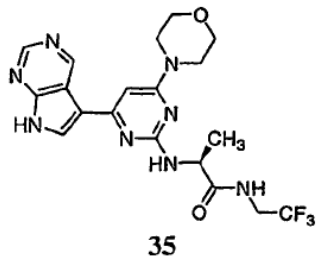
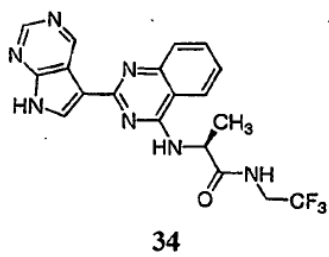


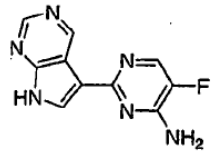
20



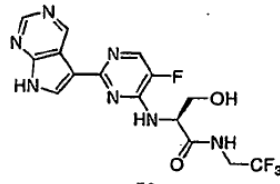
21



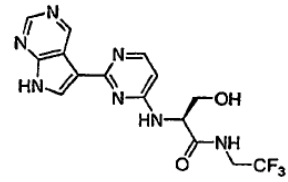




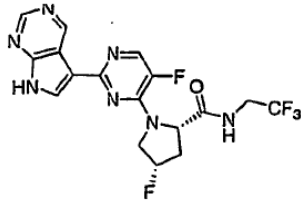
49



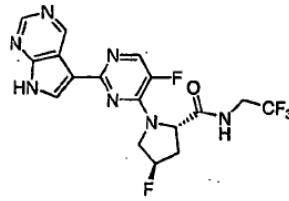
50



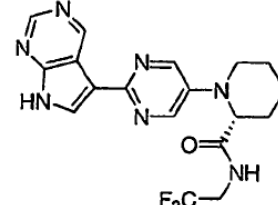
51



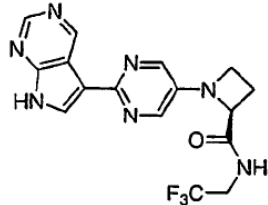
52



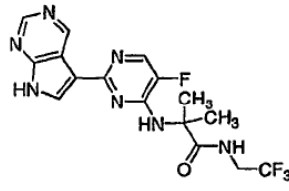
53



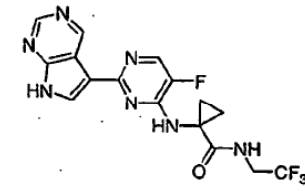
54



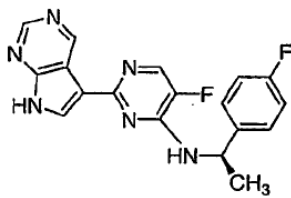
55



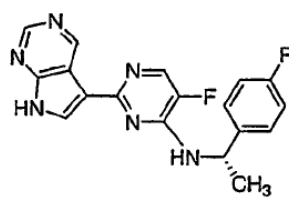
56



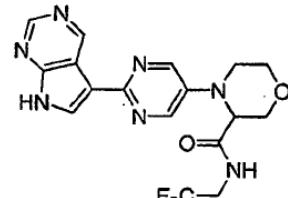
57



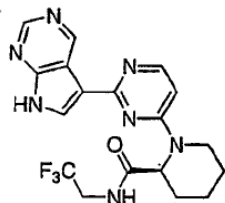
58



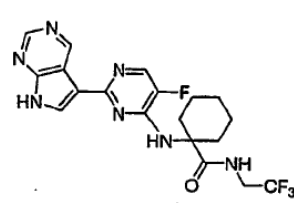
59



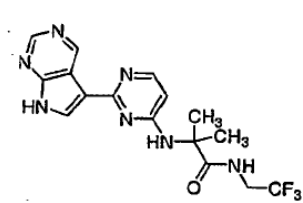
60



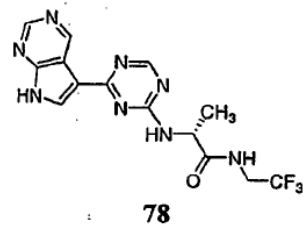
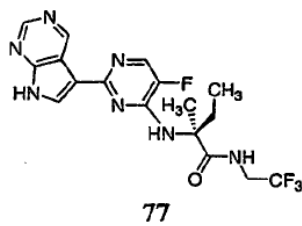
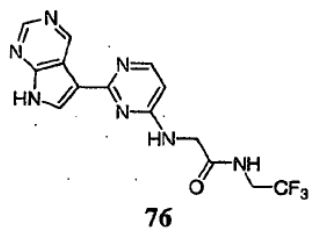
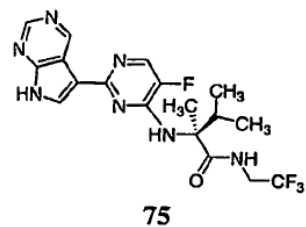
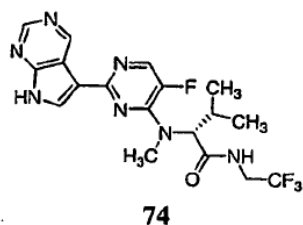
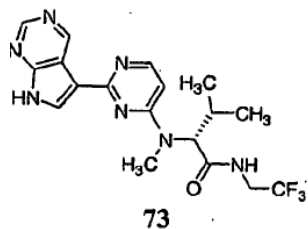
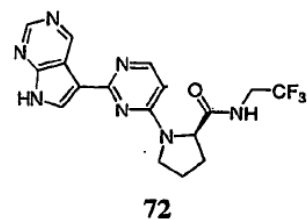
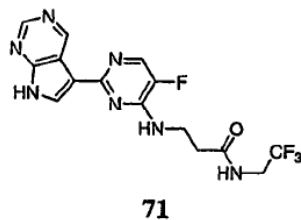
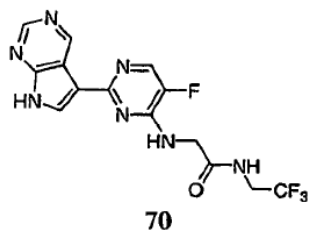
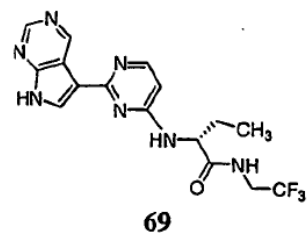
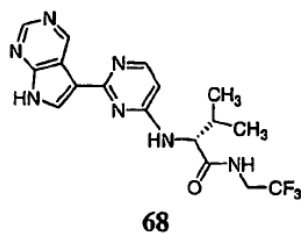
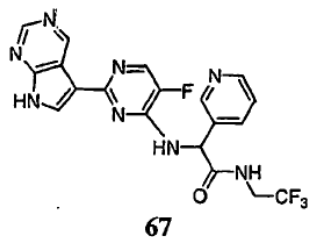
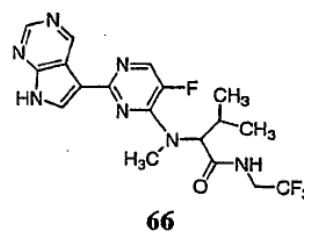
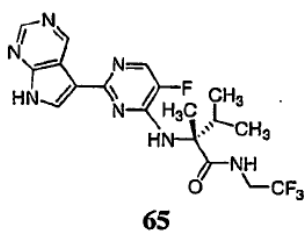
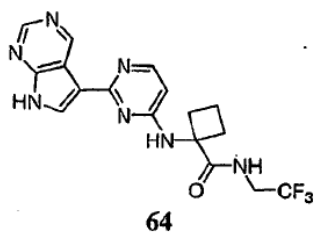
61

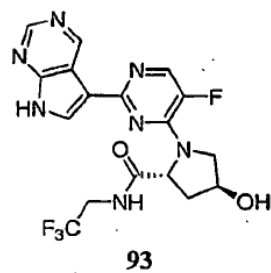
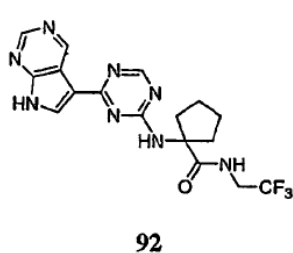
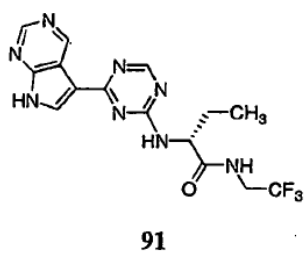
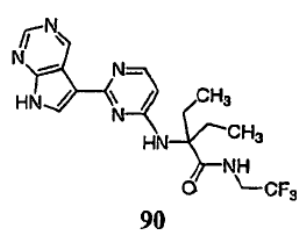
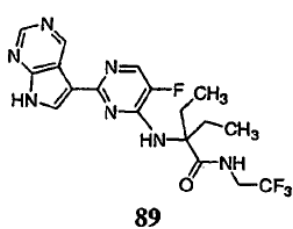
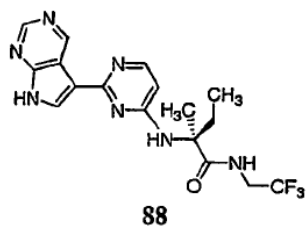
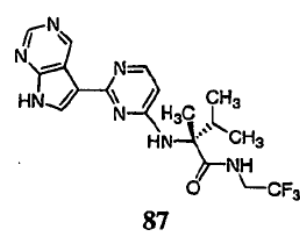
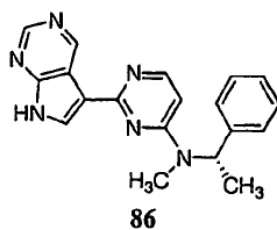
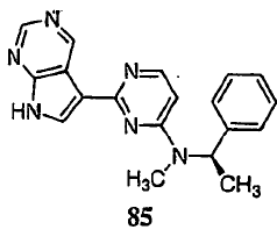
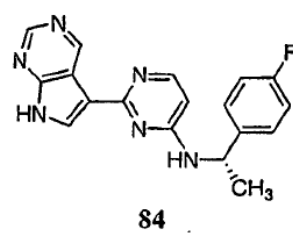
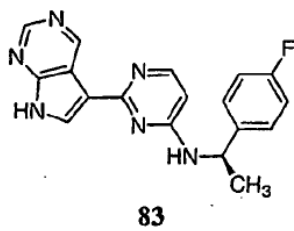
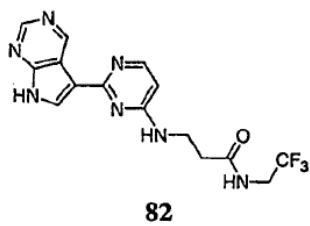
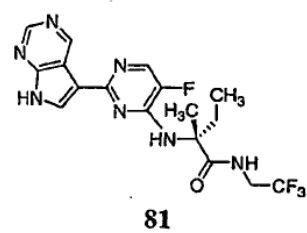
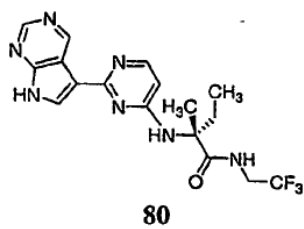
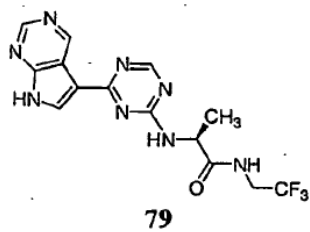


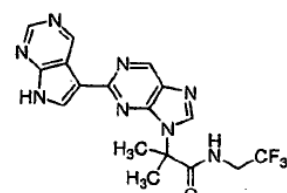
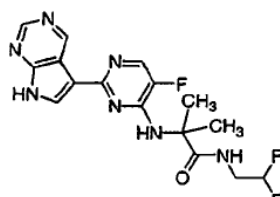
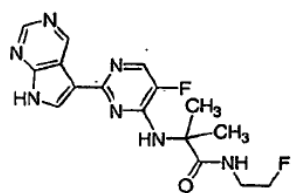
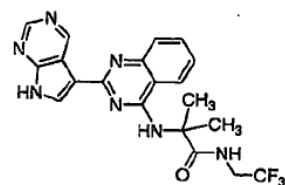
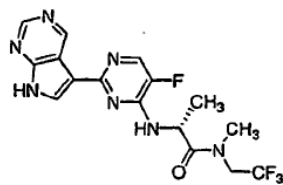
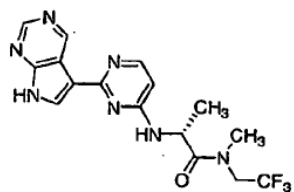
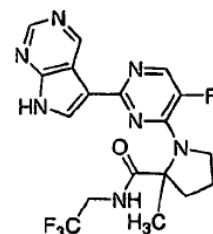
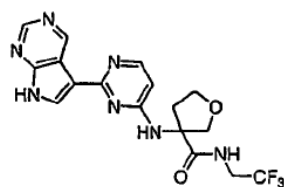
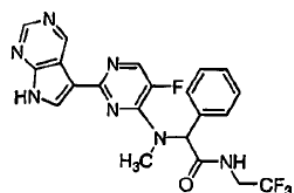
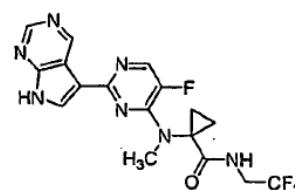
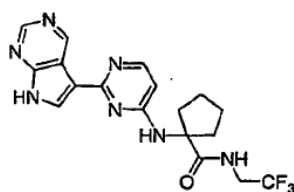
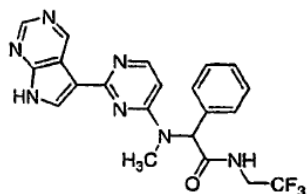
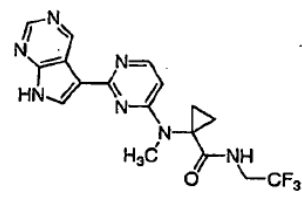
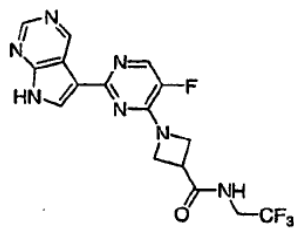
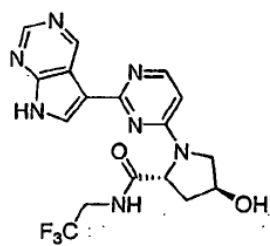
62

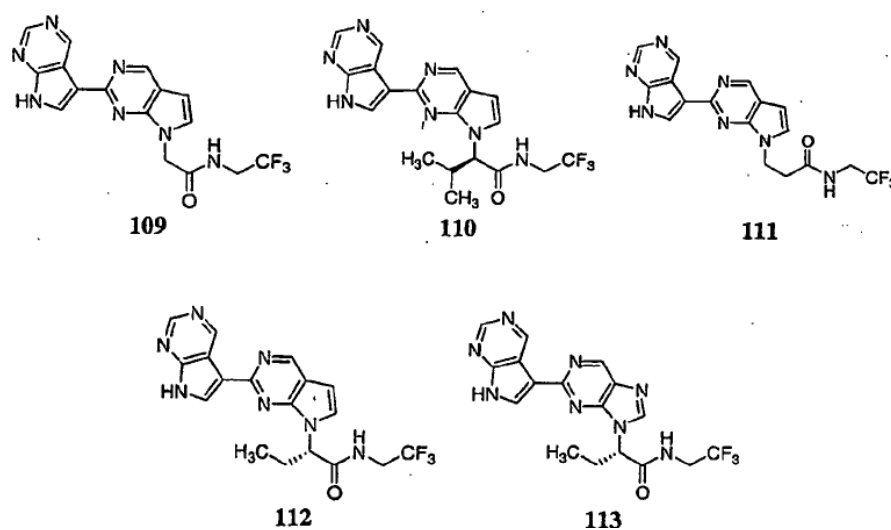


63









27. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5
28. Composición según la reivindicación 27, caracterizada porque dicha composición comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado de un agente quimioterápico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de trastornos óseos destructivos, un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de la diabetes o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia.
- 10
29. Método de inhibición de la actividad JAK cinasa en una muestra biológica *in vitro*, caracterizado porque comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o una composición según la reivindicación 27.
- 15
30. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o una composición según la reivindicación 27 caracterizado porque se usa en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o estado seleccionado de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con sida, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, esquizofrenia, hipertrofia de los cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, accidente cerebrovascular, alopecia, rechazo al trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, un tumor maligno sólido, un tumor maligno hematológico, una leucemia, un linfoma y un trastorno mieloproliferativo.
- 20
31. Compuesto para su uso según la reivindicación 30, caracterizado porque dicha enfermedad o trastorno es asma.
- 25
32. Compuesto para su uso según la reivindicación 30, caracterizado porque dicha enfermedad o trastorno es rechazo al trasplante.
- 30
33. Compuesto para su uso según la reivindicación 30, caracterizado porque dicha enfermedad es un trastorno mieloproliferativo seleccionado de policitemia verdadera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico o enfermedad sistémica de las células mastoides.
- 35

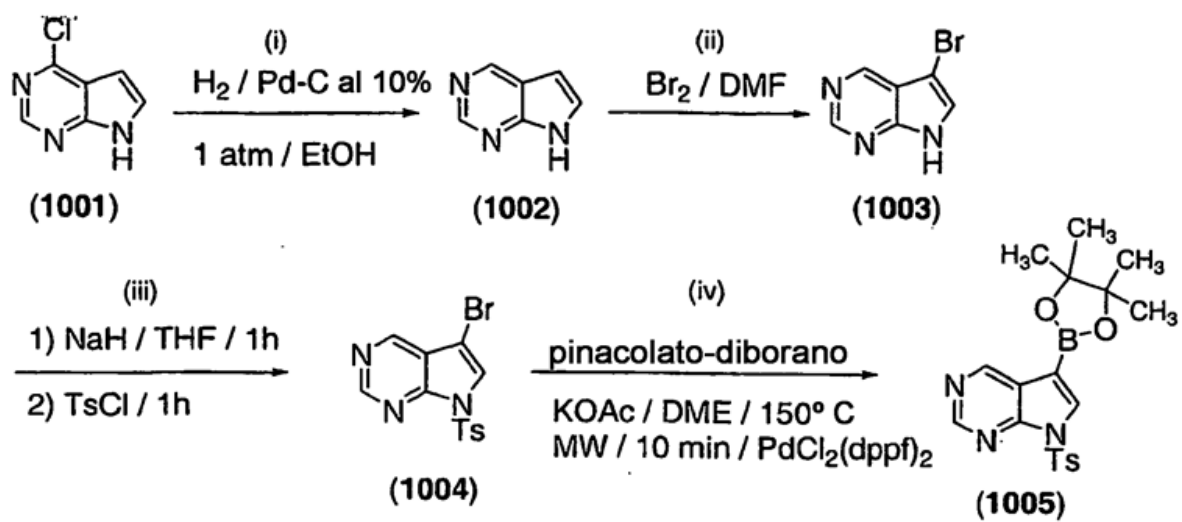


FIGURA 1

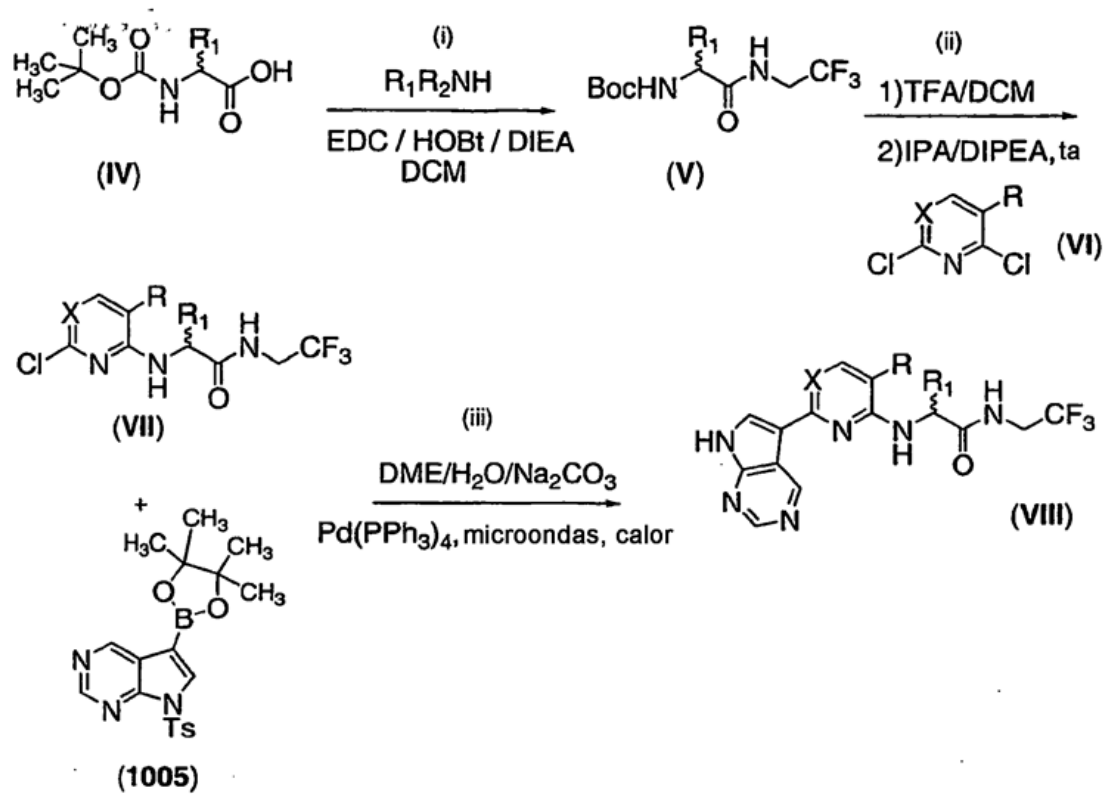


FIGURA 2

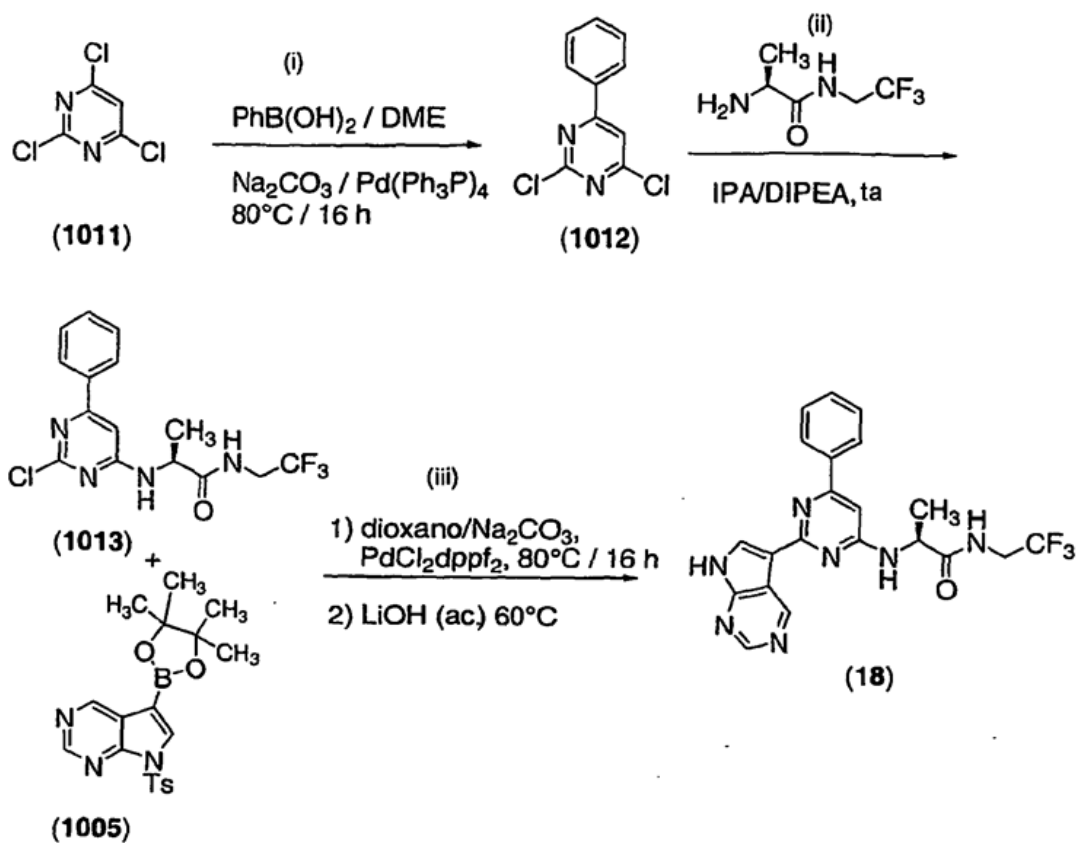


FIGURA 3

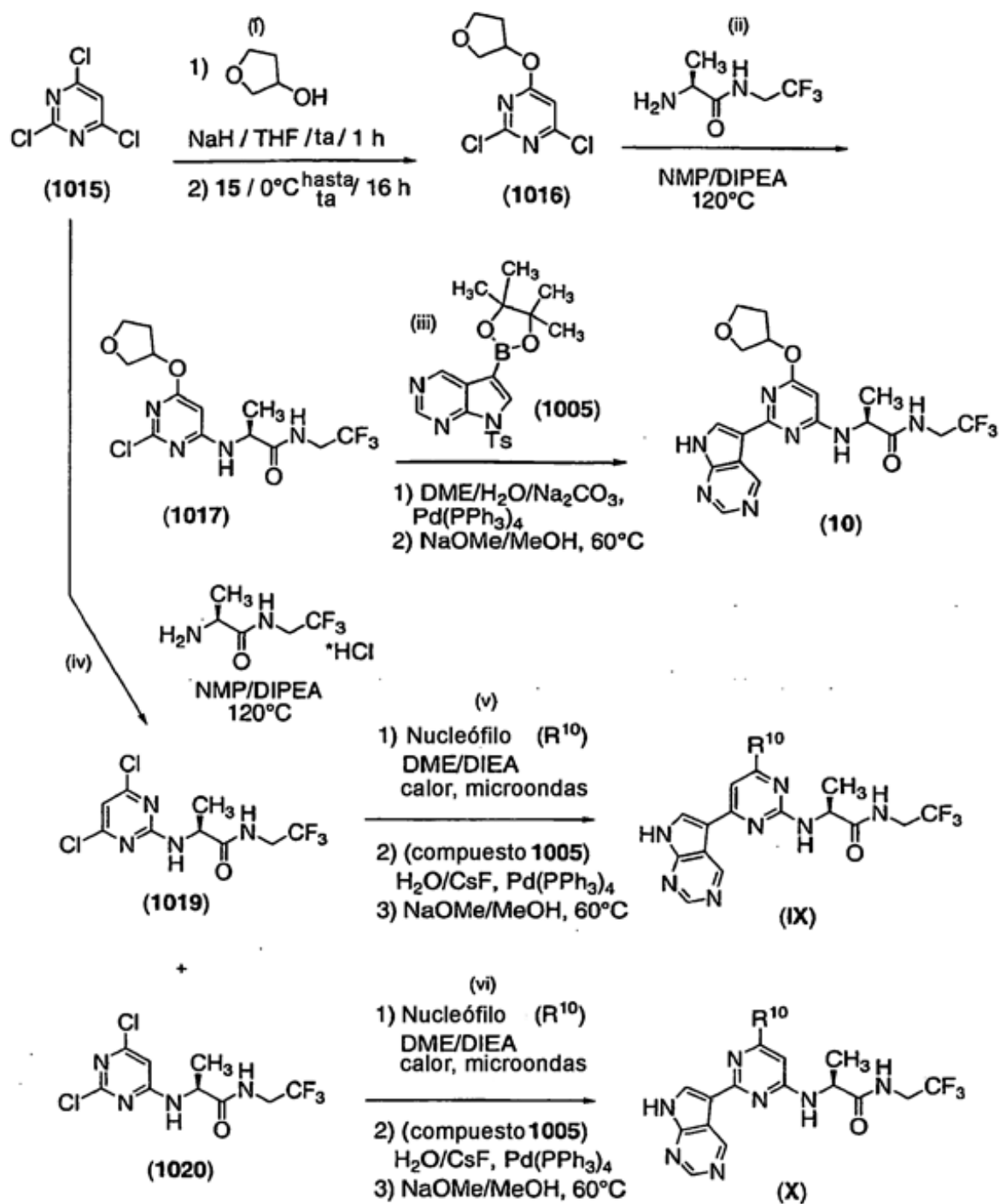


FIGURA 4

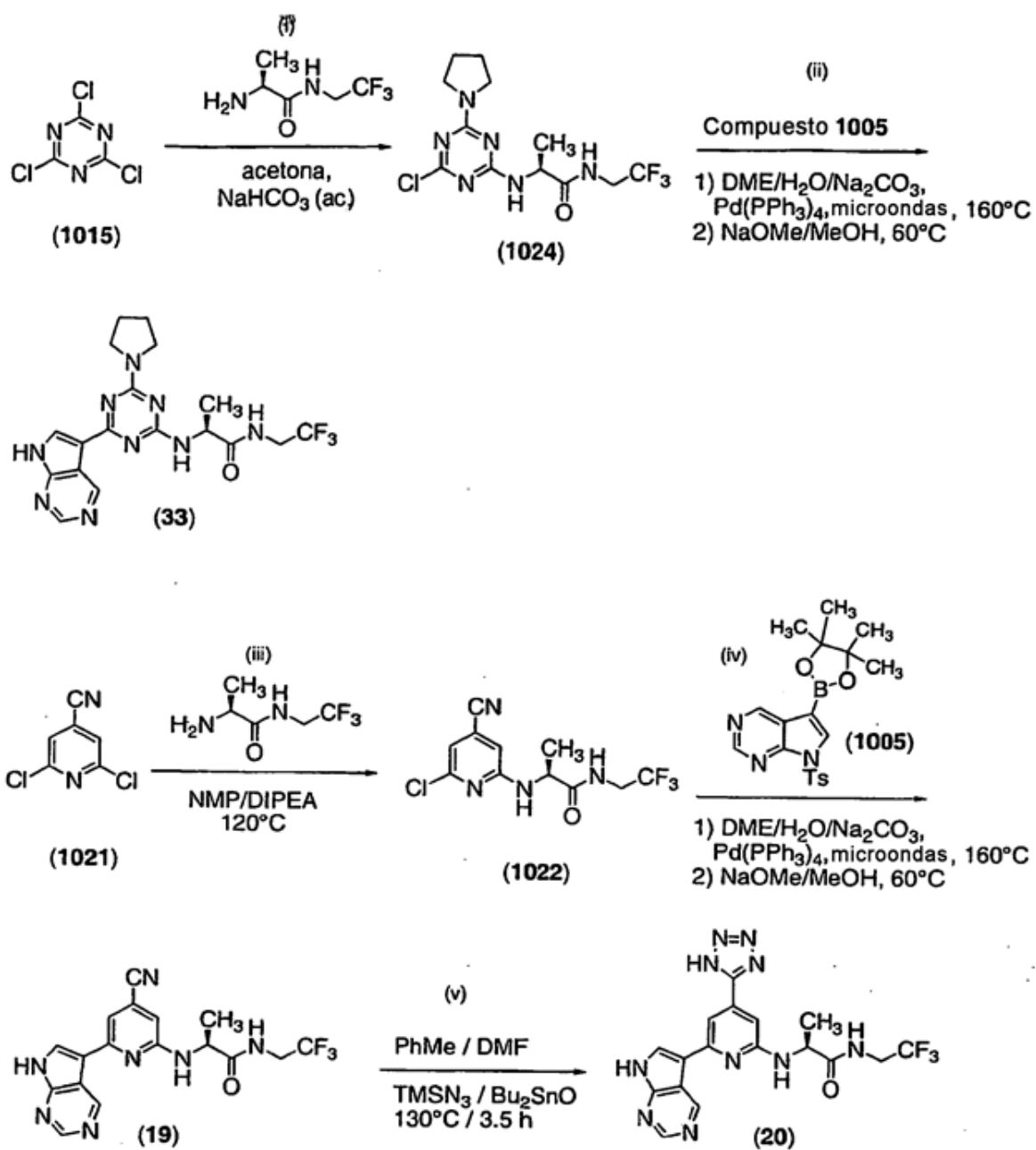


FIGURA 5

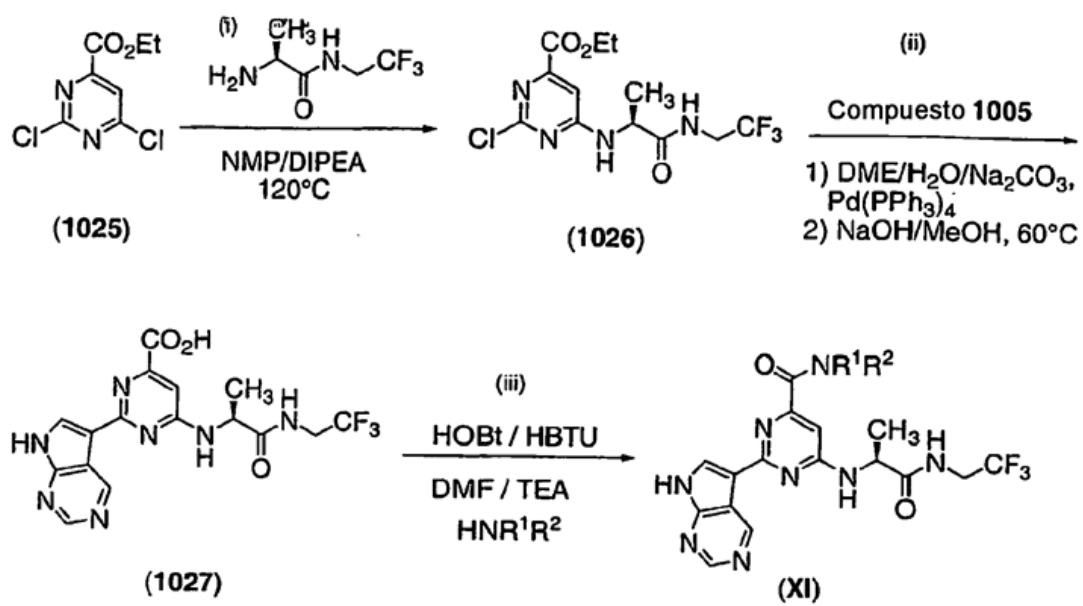


FIGURA 6

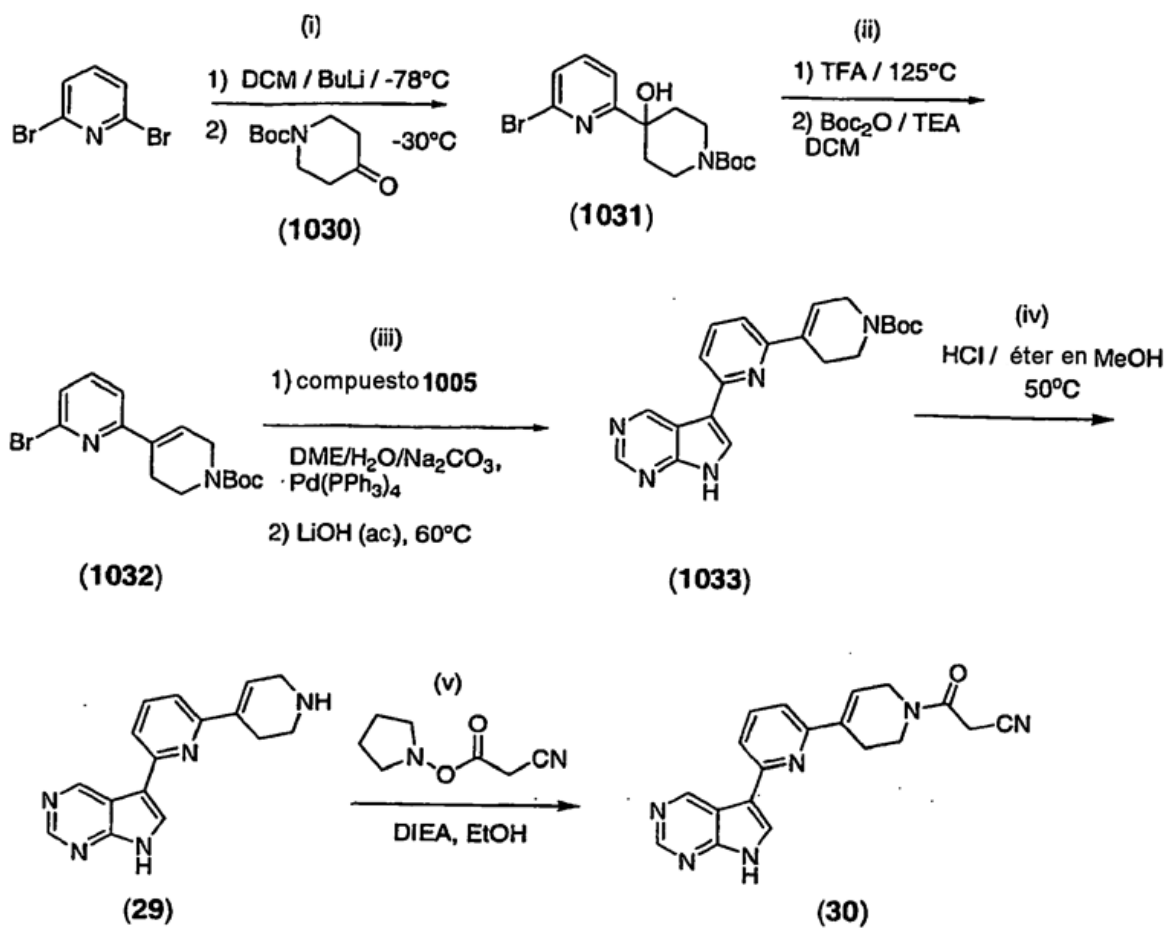


FIGURA 7

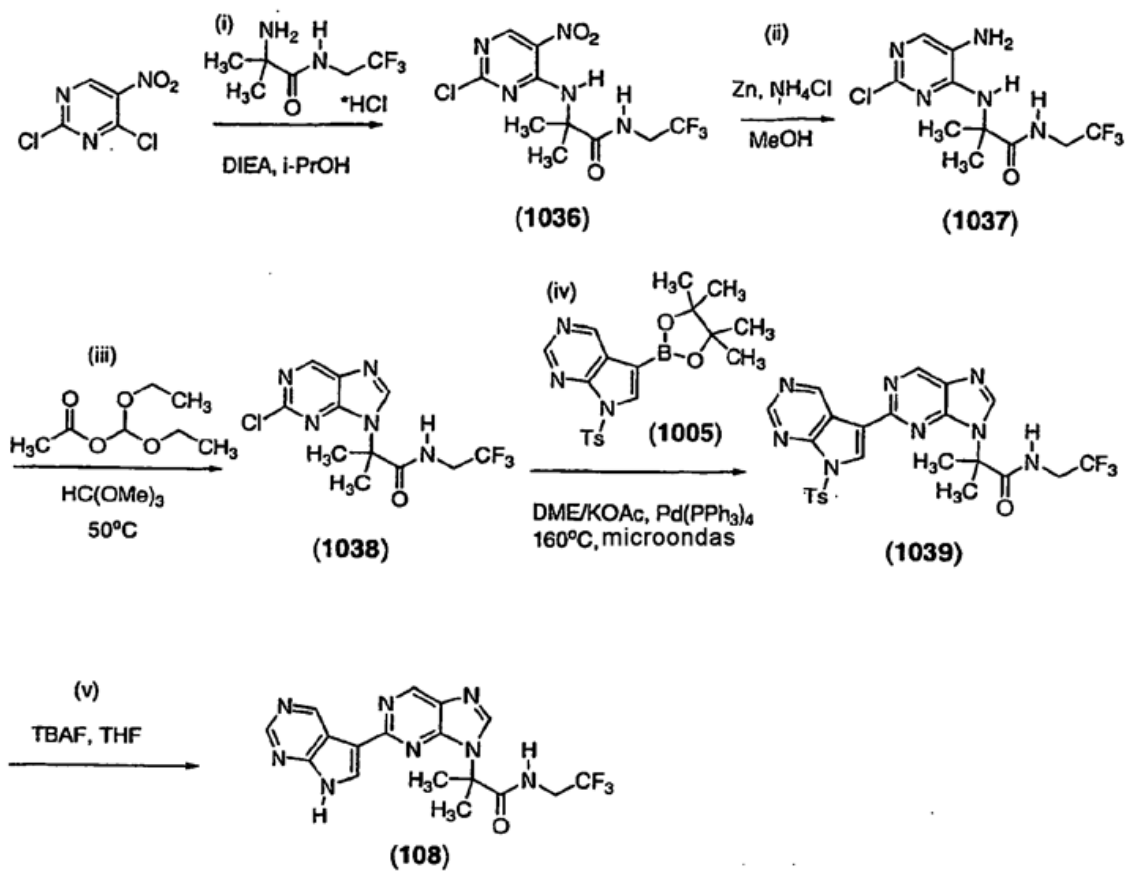


FIGURA 8

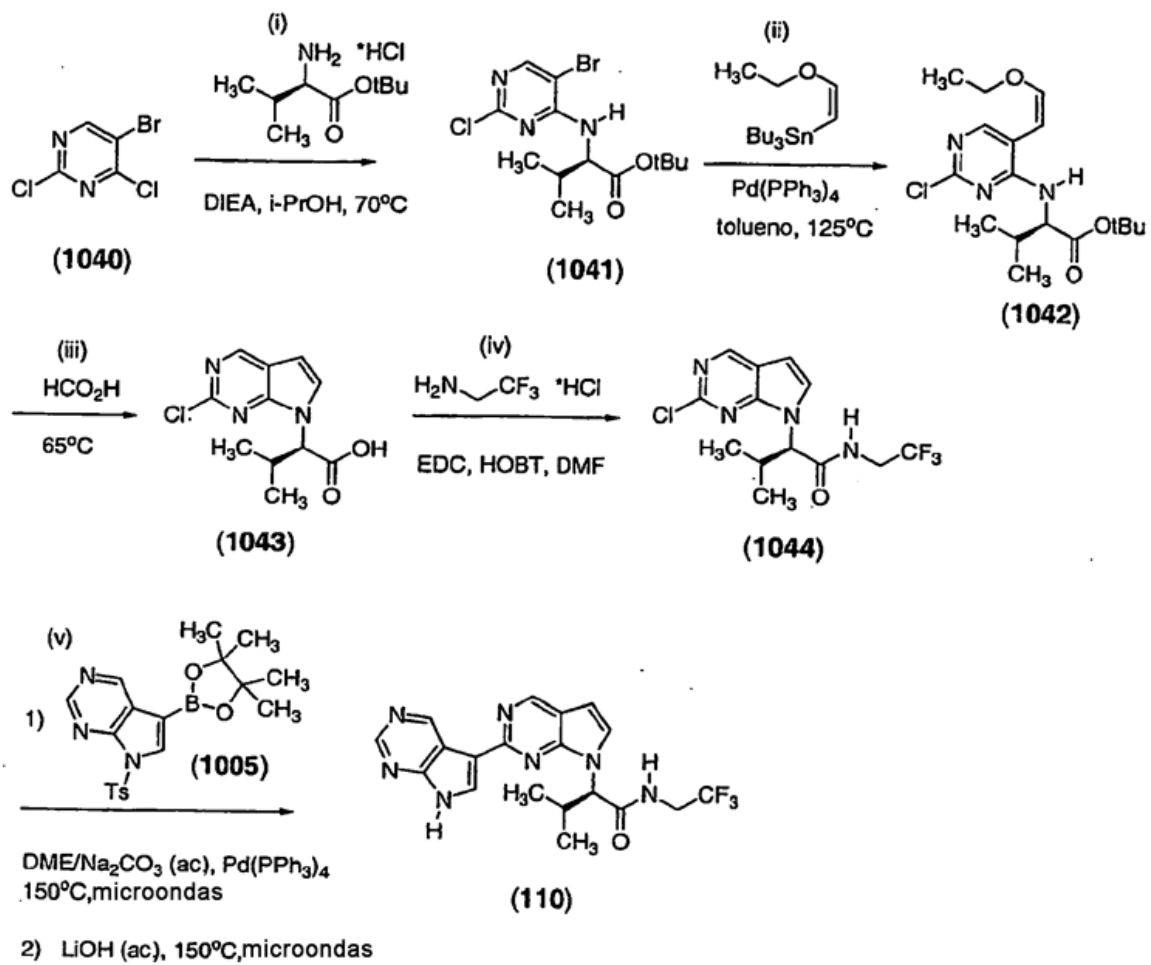


FIGURA 9