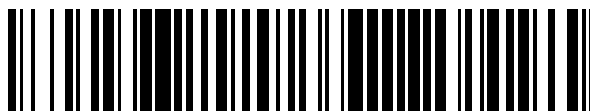


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 407**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10771200 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2488524**

54 Título: **Compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina**

30 Prioridad:

15.10.2009 US 252039 P

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

23.10.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ACKER, BRAD ALAN;
HARTMANN, SUSAN J.;
HUANG, HORNG-CHIH;
JACOBSEN, ERIC JON;
PROMO, MICHELE ANN;
WOLFSON, SERGEY GREGORY y
XIE, JIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 407 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina y análogos farmacéuticamente activos. Tales compuestos son útiles para inhibir la quinasa Janus (JAK). Esta invención se refiere también a composiciones que comprenden procedimientos para fabricar tales compuestos y a compuestos para su uso en procedimientos para tratar y prevenir afecciones mediadas por JAK.

Antecedentes de la invención

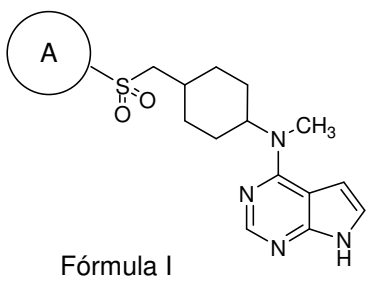
10 Las proteína quinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas, clasificadas en términos generales en tirosina quinasas y serina/treonina quinasas. Se ha implicado actividad de quinasa inapropiada, que surge a partir de mutación, sobreexpresión, o regulación inapropiada, desregulación, así como sobreproducción o subproducción de factores de crecimiento o citocinas en muchas enfermedades, incluyendo pero no limitadas a cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer. La actividad de quinasa inapropiada activa una diversidad de respuestas celulares biológicas relativas a crecimiento celular, diferenciación celular, supervivencia, apoptosis, mitogénesis, control del ciclo celular y movilidad celular implicada en las enfermedades anteriormente mencionadas y relacionadas.

20 Así, las proteína quinasas han surgido como una clase importante de enzimas como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteína tirosina quinasas celulares (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) desempeña un papel central en señalización de citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1, Yamaoka y col. Genome Biology 2004, 5, 253). Tras unirse a sus receptores, las citocinas activan JAK que después fosforilan el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, en particular, miembros de la familia del transductor de señales y activador de transcripción (STAT) que conducen en última instancia a expresión génica. Se conocen numerosas citocinas para activar la familia JAK. Estas citocinas incluyen la familia IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), la familia de gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), la familia de IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), la familia de cadena simple (EPO, GH, PRL, TPO), las tirosina quinasas receptoras (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y los receptores acoplados a proteínas G (AT1).

30 Permanece una necesidad de compuestos alternativos que inhiban de forma eficaz las enzimas JAK, incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 y/o Tyk2.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere, en parte, a compuestos que generalmente caen dentro de la estructura de fórmula I:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que el anillo A es heterociclilo;

40 en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carboxi, ciano, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo (C₁-C₈), -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²², en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, arilo, heterociclilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³², -N(R³³)C(O)R³⁴ y -N(R³⁵)S(O)₂R³⁶;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, alquilamino (C₁-C₆)carbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), heterociclicarbonilalquilo (C₁-C₆) y aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

5 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ y R³⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y arilalcoxi (C₁-C₆);

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

10 R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclicarbonilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

15 en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₈) y alquilsulfonyl (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

Descripción detallada

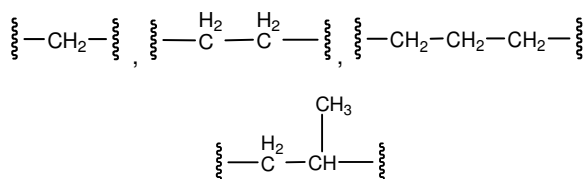
20 La invención se entenderá más cuidadosamente a partir de la siguiente descripción dada solamente a modo de ejemplo. La presente invención se refiere a una clase de compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina. En particular, la presente invención se refiere a compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de JAK. Aunque la presente invención no está limitada por los mismos, se obtendrá una apreciación de diversos aspectos de la invención a través de la siguiente discusión y de los ejemplos proporcionados más adelante.

Definiciones

25 La siguiente es una lista de definiciones de varios términos usados en el presente documento:

El símbolo  representa el punto de unión.

30 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene una cadena lineal o ramificada o combinaciones de las mismas. Los radicales alquilo pueden ser un radical univalente, un radical bivalente o un radical cíclico. Ejemplos de radicales alquilo univalentes son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares. Ejemplos de radicales de alquilo bivalentes incluyen



y similares. Ejemplos de radicales alquilo cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

35 El término "alcoxi" significa alquil-O-, en el que alquilo es según se define anteriormente. Ejemplos de un sustituyente tal incluyen metoxi (CH₃-O-), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

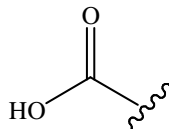
40 El término "cicloalquilo" significa un sustituyente carbociclilo saturado que contiene de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, que contiene preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Un cicloalquilo puede ser un anillo cíclico individual o anillos condensados múltiples. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de anillo múltiples tales como adamantano y similares.

El término "arilo" significa un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de anillo de carbono. El término arilo abarca tanto anillos simples como anillos múltiples. Ejemplos de arilo incluyen pentilo, naftalenilo e indenilo y similares.

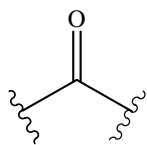
El término "arilalquilo" significa alquilo sustituido con arilo, en el que alquilo y arilo son según se definen anteriormente.

El término "alquilamino" significa un amino alquilsustituido. El término abarca tanto sustitución de monoalquilo como de dialquilo.

El término "carboxi" significa OH-C(O)-, que puede representarse como:



5 El símbolo "C(O)" representa carbonilo que puede representarse también como:



El término "oxo" significa un oxígeno de doble enlace y puede representarse como =O.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" significa OH-.

10 El término "hidroxialquilo" significa alquilo sustituido con uno o más hidroxi, en el que hidroxi y alquilo son según se definen anteriormente.

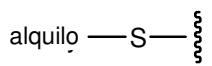
El término "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

El término "oxi" significa un sustituyente éter y se puede representar como -O-.

El término "sulfonilo" significa SO₂-.

El término "tio" significa HS-.

15 El término "alquiltio" es un tio sustituido con alquilo, que se representa también como:



en el que tio y alquilo son según se definen anteriormente.

El término "hidroxialquilo" es un alquilo sustituido con hidroxi, los ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y similares.

20 El término "haloalquilo" es un alquilo sustituido con uno o más halo, los ejemplos incluyen fluorometilo, bromometilo, trifluorometilo y similares.

El término "heterociclilo" significa una estructura de anillo insaturada, saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos de anillo que quedan independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

25 Un heterociclilo puede ser un anillo único, que contiene normalmente de 3 a 7 átomos de anillo, más normalmente de 3 a 6 átomos de anillo, y aún más normalmente de 5 a 6 átomos de anillo. Un heterociclilo puede ser también 2 ó 3 anillos condensados. Ejemplos de heterociclos incluyen azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, triazolilo, 2,7-diazaespiro[4.5]decanilo y similares.

30 Si los sustituyentes se describen como que están "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente está independientemente seleccionado del otro. Cada sustituyente por lo tanto puede ser idéntico a o diferente del otro/de los otros sustituyente(s).

35 El término "ganado" se refiere a animales criados o mantenidos en un entorno rural para fabricar productos tales como comida o fibra, o para su labor. En algunas realizaciones, el ganado es adecuado para su consumo por mamíferos, por ejemplo seres humanos. Ejemplos de animales de ganado incluyen mamíferos tales como ganado vacuno, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos.

El término "animal de compañía" se refiere a una mascota o a un animal doméstico. Ejemplos de animales de compañía

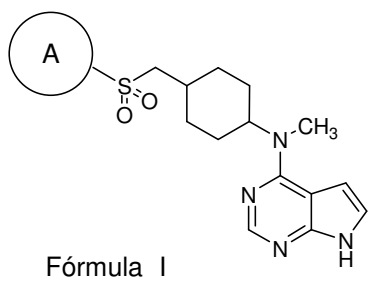
incluyen, pero no se limitan a, perros, gatos, roedores incluyendo hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y pájaros.

5 El término "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para prevenir, o mejorar la gravedad de, el trastorno, evitando mientras efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. El término "terapéuticamente eficaz" se entiende que es equivalente al término "eficaz para el tratamiento, prevención o mejora" y ambos están destinados a calificar la cantidad de cada agente para su uso en la terapia de combinación que logrará la meta de mejora en la gravedad del cáncer, enfermedad cardiovascular, o dolor e inflamación y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo; evitando mientras efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas.

10 "Tratar" o "tratamiento" significa un alivio de síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, o detención de progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad y afección del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento puede incluir uno o más de tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento puede incluir también administrar una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias. Los compuestos de la invención pueden también administrarse en conjunción con otros fármacos y/o terapias.

Compuestos de la invención

Entre sus muchas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula I:



20 en la que el anillo A es heterociclilo;

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carboxi, ciano, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo (C₁-C₈), -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, arilo, heterociclilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³², -N(R³³)C(O)R³⁴ y -N(R³⁵)S(O)₂R³⁶;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

30 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, alquilaminocarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), heterociclilcarbonilalquilo (C₁-C₆) y aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ y R³⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y arilalcoxi (C₁-C₆);

35 R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo; y

40 R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₈) y alquilsulfonyl (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

5 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula I en la que el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y piperazinilo opcionalmente sustituidos.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula I en la que el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y piperazinilo;

10 en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, ciano, oxo, flúor, alquilo (C₁-C₈), fenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, fenilo, piridinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³² y -N(R³³)C(O)R³⁴;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

20 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi, trifluorometilo, metoxi y fenilmetoxi;

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo, feniletilo y ciclopropilmetilo;

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, piridinilmetilo y ciclopropilmetilo;

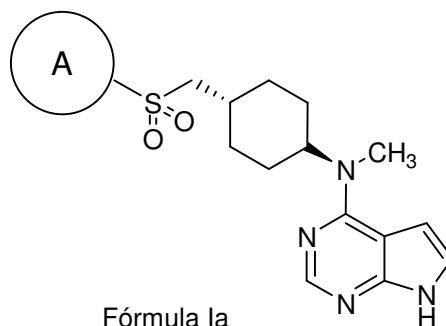
25 R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;

en los que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano y metoxi,

30 en los que isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperazinilo y piridazinilo, siempre que estén presentes en los sustituyentes en el anillo A, los sustituyentes R²³ y los sustituyentes R²⁹, están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, metilo, etilo, metilsulfonylmetilo y ciclopropilaminocarbonilo.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula Ia:



35 en la que el anillo A está seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y piperazinilo;

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carboxi, ciano, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo (C₁-C₈), -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, arilo, heterociclilo, $-\text{OR}^{23}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{N}(\text{R}^{33})\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ y $-\text{N}(\text{R}^{35})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

5 n es uno o dos;

R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, alquilaminocarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcocicarbonil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterociclicarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y aminocarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

10 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} y R^{36} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{19} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y arilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{20} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

15 R^{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heterociclilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{29} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo; y

R^{30} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

20 en los que heterociclilo, siempre que esté presente en los sustituyentes del anillo A, los sustituyentes R^{23} y los sustituyentes R^{29} , están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilaminocarbonilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) y alquilsulfonil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

25 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula la en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilo, ciano, oxo, flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{10})_n$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; en los que el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, fenilo, piridinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, $-\text{OR}^{23}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ y $-\text{N}(\text{R}^{33})\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$;

30 R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

n es uno o dos;

R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

35 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R^{19} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi, trifluorometilo, metoxi y fenilmetoxi;

R^{20} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo, feniletilo y ciclopropilmetilo;

R^{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, piridinilmetilo y ciclopropilmetilo;

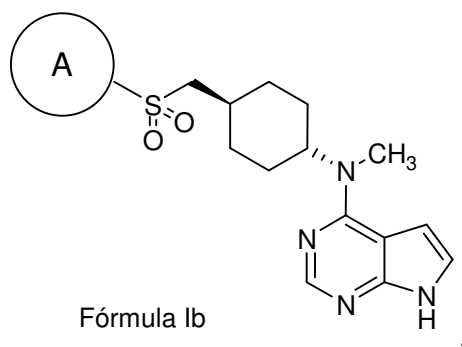
40 R^{29} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo; y

R^{30} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;

en los que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano y metoxi,

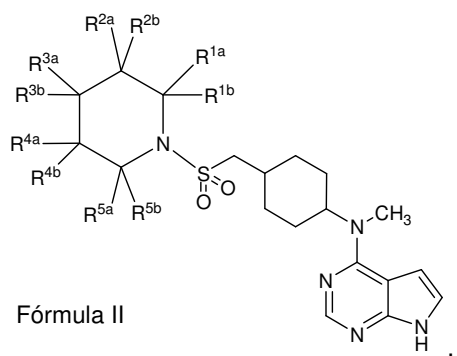
45 en los que isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperazinilo y piridazinilo, siempre que estén presentes en los sustituyentes en el anillo A, los sustituyentes R^{23} y los sustituyentes R^{29} , están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, metilo, etilo, metilsulfonilmetilo y ciclopropilaminocarbonilo.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula Ib:



en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula I.

- 5 En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula II:



- 10 en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, ciano, halo, alquilo (C_1-C_8), arilo, heterociclilo, $-OP(O)(R^{10})_n$, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}R^{17}$ y $-N(R^{18})C(O)R^{19}$; en los que el alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, heterociclilo, $-OR^{23}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-SO_2R^{30}$ y $-SO_2NR^{31}R^{32}$;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C_1-C_6);

n es uno o dos;

- 15 R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6) y aminocarbonilalquilo (C_1-C_6);

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} y R^{32} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^{19} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y arilalcoxi (C_1-C_6);

- 20 R^{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo y cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6); y

R^{30} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6);

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6) y alquilsulfonil (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6).

- 25 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula II en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, carboxi, ciano, alquilo (C_1-C_8), fenilo, oxadiazolilo, $-OP(O)(R^{10})_n$, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}R^{17}$ y $-N(R^{18})C(O)R^{19}$; en los que el alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-SO_2R^{30}$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$ y $-N(R^{33})C(O)R^{34}$;
- 30

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y etoxi;

n es uno o dos;

R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo y aminocarbonilmetilo;

5 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y fenilmetoxi;

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo y fenilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

10 en los que oxadiazolilo o piridazinilo, siempre que estén presentes, están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y metilsulfonilmetilo.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula II, en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

15 R^{2a} y R^{2b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, etilo, metoxi y benciloxicarbonilamino;

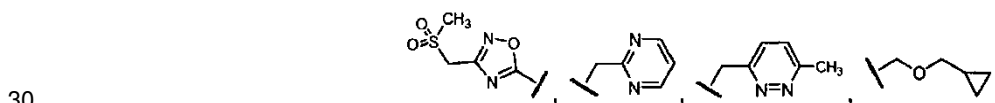
R^{3a} y R^{3b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, metilo, etilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, fenilo, metilsulfonilmetiloxadiazolilo, pirimidinilmetilo, metilpiridazinilo, ciclopropilmetoximetilo y ciclopropilmetilsulfonilmetilo; y

20 R^{4a} y R^{4b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carboxi, flúor, trifluorometilo, ciano, metilo, etoxi, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminosulfonilmetilo, propilsulfonilmetilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetoxi, aminosulfonilmetilo, metiloxadiazolilo, piridinilmetilo, pirrolidinilmetilo y fluorofenoximetilo.

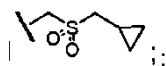
25 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula II, en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, etilo, metoxi y benciloxicarbonilamino;

R^{3a} y R^{3b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, metilo, etilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, fenilo,

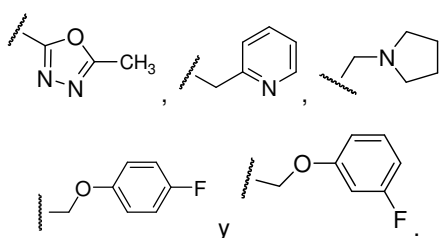


y



y

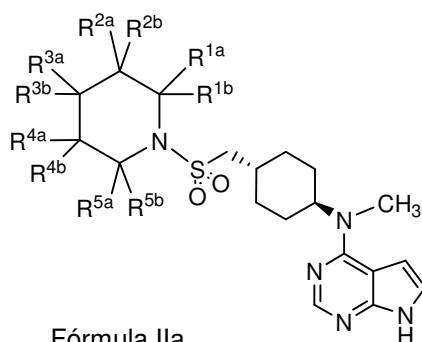
35 R^{4a} y R^{4b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carboxi, flúor, trifluorometilo, ciano, metilo, etoxi, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminosulfonilmetilo, propilsulfonilmetilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetoxi, aminosulfonilmetilo,



En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula II en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), $-OP(O)(R^{10})_n$, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{12}$ y $-(O)NR^{14}R^{15}$; en la que el alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con $-OR^{23}$;

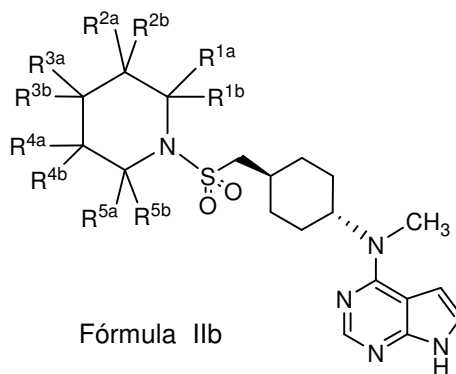
- 5 R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C_1-C_6);
 n es uno o dos;
 R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6);
 R^{12} , R^{14} y R^{15} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);
 R^{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6).
- 10 En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en
- N-(trans-4-(((3-metoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol);
 (3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol);
 15 (3R)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol;
 pivalato de *trans*-(R)-1-((4-(metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil]piperidin-3-ilo);
 (3S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol);
 (3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-il)fosfato de dietilo;
 N-[trans-4-(((3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 20 N-(trans-4-(((3-isobutoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(((3-etoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 {1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-il)metanol};
 N-[trans-4-(((4-(2-metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 (1-((trans-4-(metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metilsulfonil]piperidin-4-il)metanol);
 25 (3S)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol);
 (3R,4R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3,4-diol);
 1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-ol);
 (3R,4R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3,4-diol);
 4-(2-metoxietil)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-
 30 carboxamida; y
 N-(trans-4-(((4-metoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IIa:



en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula II.

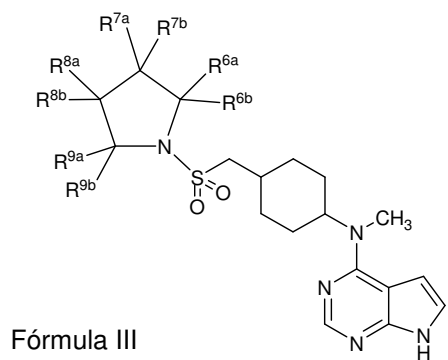
En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IIb:



5

en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula II.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula III:



10 en la que R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, $-OP(O)(R^{10})_n$, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}R^{17}$ y $-N(R^{18})C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{20}$ y $-SO_2NR^{21}R^{22}$; en los que el alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, arilo, heterociclilo, $-OR^{23}$, $-NR^{25}R^{26}$ y $-SR^{29}$;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C_1-C_6);

15 n es uno o dos;

R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo, haloalquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alquilaminocarbonil (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxycarbonil (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), aminocarbonilalquilo (C_1-C_6) y heterocicilcarbonilalquilo (C_1-C_6);

20 R^{12} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} , R^{25} y R^{26} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆);

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y arilalquilo (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆); y

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo;

- 5 en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alcoxi (C₁-C₆) y ciano;

en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) y oxo.

- 10 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula III en la que R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, alquilo (C₁-C₈), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, fenilo, isoxazolilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -NR²⁵R²⁶ y -SR²⁹;

- 15 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, terc-butilo, isopropilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁵ y R²⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi y trifluorometilo;

- 20 R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, bencilo y feniletilo;

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y piridinilmetilo; y

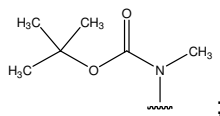
R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo;

en los que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor y metoxi;

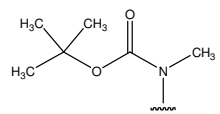
- 25 en los que isoxazolilo, piridinilo o piperazinilo, siempre que estén presentes, están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula III en la que R^{6a}, R^{6b} y R^{9b} son hidrógeno;

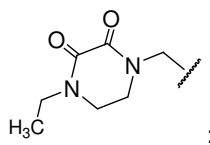
- 30 R^{7a} y R^{7b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, metoxi, metoximetilo, hidroximetilo, fenilo, piridinilo y



- 35 R^{8a} y R^{8b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, etilaminoetilo, etoxietoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, dietilaminocarbonilmetoxi, metilaminosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilcarbonilamino, hidroximetilo, cianometilo, fenilo, bencilo, fluorofenilo, pirimidinilo, piridinilo, metilisoxazoliletilo, pirazolilmetilo, pirimidinilmetilo, bencilsulfonilo, bencilmetilsulfonilo, metoxibencilsulfonilo, piridinilmetilo, fluorofenoximetilo, cianofenoxi, piridinilmetoximetilo, etilpiridinilmetoximetilo, pirrolidinilcarbonilmetoxi,



y

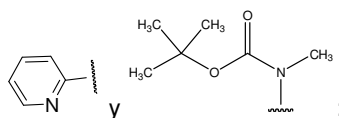


y

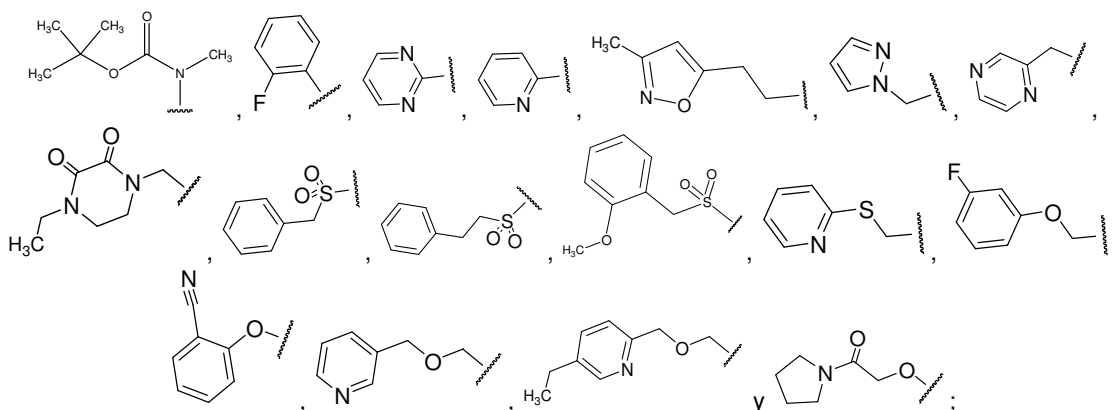
R^{9a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoximetilo, hidroximetilo, metilpiridinilo y pirrolidinilo.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula III en la que R^{6a}, R^{6b} y R^{9b} son hidrógeno;

R^{7a} y R^{7b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, metoxi, metoximetilo, hidroximetilo, fenilo,



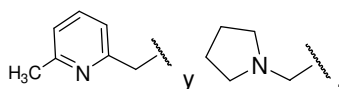
- 10 R^{8a} y R^{8b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, etilaminoetilo, etoxietoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, dietilaminocarbonilmetoxi, metilaminosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilcarbonilamino, hidroximetilo, cianometilo, fenilo, bencilo,



15

y

R^{9a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoximetilo, hidroximetilo,



- 20 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula III en la que R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₈), -OR¹¹ y -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con -OR²³;

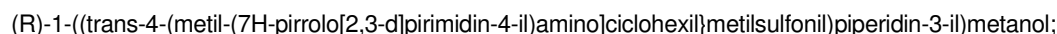
R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

R¹⁸ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

- 25 R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

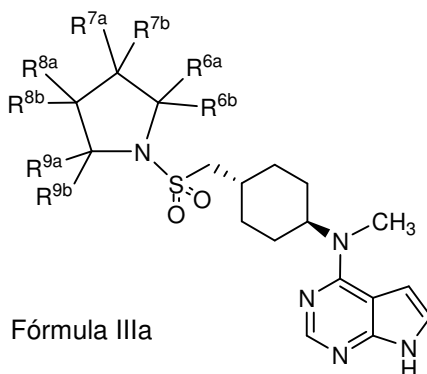
En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos seleccionados del grupo que consiste en



- 30 {{(3*r*,4*r*)-4-metil-1-[[{(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-il]metanol;

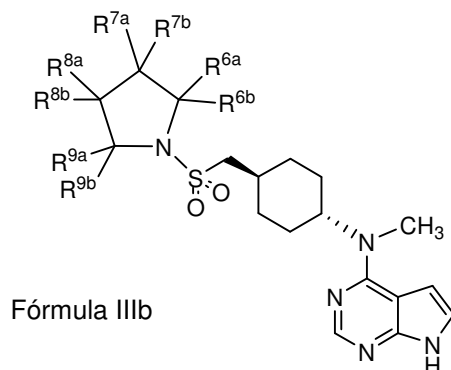
{(3R,4R)-4-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3-il)metanol;
 3-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]pirrolidin-3-ol;
 (3R,4S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]pirrolidin-3,4-diol;
 N-[trans-4-(((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5 ((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-3-il)metanol;
 (3R,4R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3,4-diol;
 N-[trans-4-(((2R)-3-(2-etoxietoxi)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3-ol;
 10 {(3S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3-il)carbamato de terc-
 butilo;
 N-[trans-4-(((3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-[trans-4-(((3-2-metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; y
 N-[trans-4-(((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

15 En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que
 tienen una estructura según la fórmula IIIa:



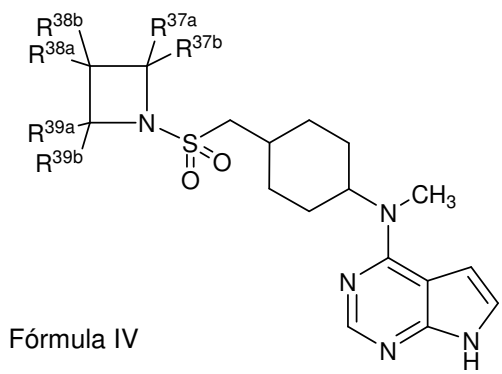
en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula III.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que
 tienen una estructura según la fórmula IIIb:



en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula III.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que
 tienen una estructura según la fórmula IV:



Fórmula IV

en la que R^{37a}, R^{37b}, R^{38a}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, heterociclilo, cicloalquilo (C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilsulfonilo y alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino.

5 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IV en la que R^{37a}, R^{37b}, R^{38a}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, ciclopropilmetilsulfonilo, fenilsulfonilo y metoxicarbonilamino.

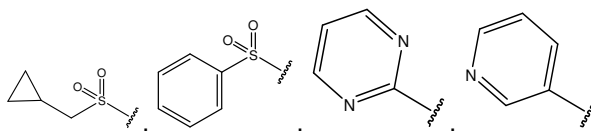
En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IV en la que R^{37a}, R^{37b}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} son hidrógeno; y

10 R^{38a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxicarbonilamino, ciclopropilmetilsulfonilo, fenilsulfonilo, pirimidinilo, piridinilo y tetrazolilo.

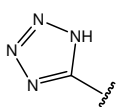
En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IV en la que R^{37a}, R^{37b}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} son hidrógeno; y

R^{38a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxicarbonilamino,

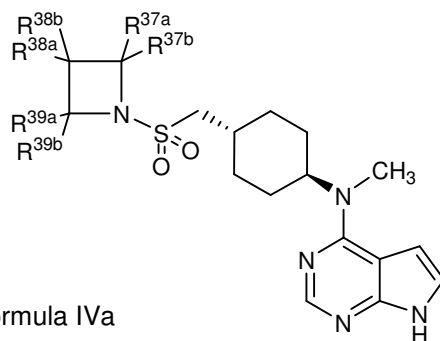
15



y



En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IVa:

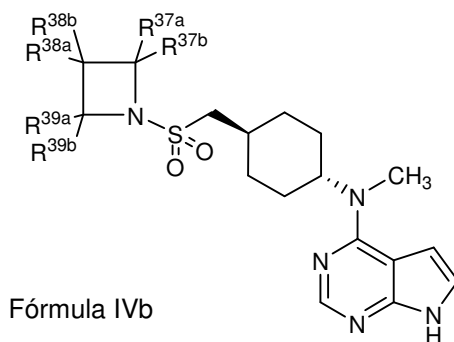


Fórmula IVa

20

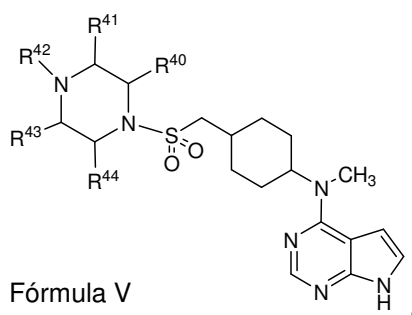
en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula IV.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula IVb:



en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula IV.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula V:



5

en la que R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), heterociclilo y heterociclilalquilo (C_1-C_6); y

en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilaminocarbonilo (C_3-C_8).

10 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula V en la que R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, piridinilo y piridinilmetilo; y

en los que piridinilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, metilo y ciclopropilaminocarbonilo.

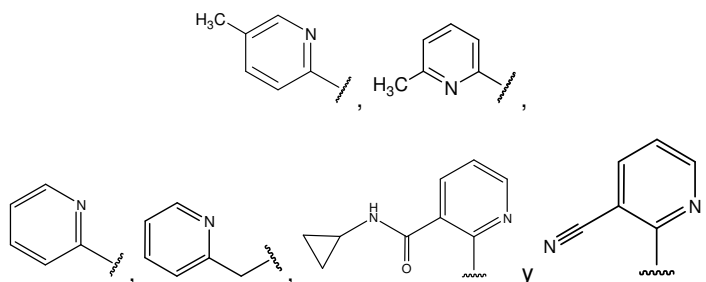
15 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula V en la que R^{40} , R^{41} y R^{43} son hidrógeno;

R^{42} está seleccionado del grupo que consiste en metilo, piridinilo, piridinilmetilo, metilpiridinilo, cianopiridinilo y ciclopropilaminocarbonilpiridinilo; y

R^{44} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

20 En algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula V en la que R^{40} , R^{41} y R^{43} son hidrógeno;

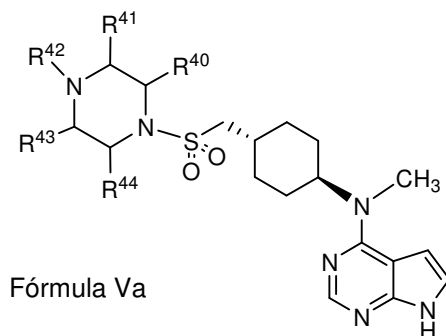
R^{42} está seleccionado del grupo que consiste en metilo,



y

R⁴⁴ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

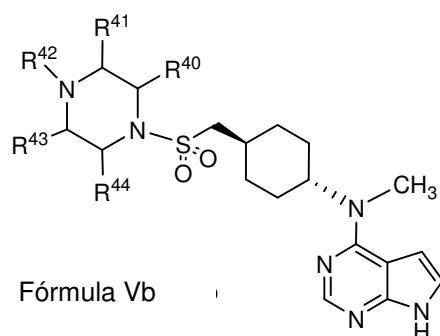
En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula Va:



5

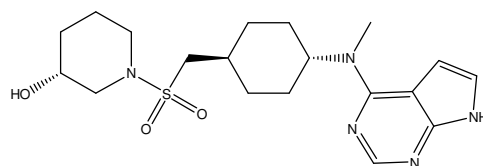
en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula V.

En una realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una estructura según la fórmula Vb:



10 en la que los sustituyentes son según se definen para la fórmula V.

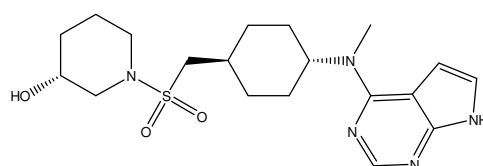
En una realización, la presente invención incluye el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tiene la estructura:



15 En una realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tiene la estructura:



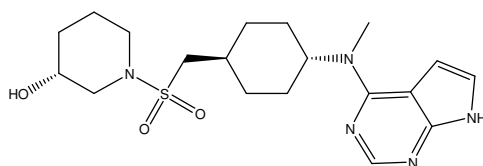
20

En una realización, la presente invención incluye compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por quinasa de Janus en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, en el que el procedimiento

comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad del compuesto es eficaz para el tratamiento de la afección mediada por quinasa de Janus.

5 En una realización, la presente invención incluye compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por quinasa de Janus en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad del compuesto es eficaz para el tratamiento de la afección mediada por quinasa de Janus.

10 En una realización, la presente invención incluye compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por quinasa de Janus en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad del compuesto o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tiene la estructura:



en el que la cantidad del compuesto es eficaz para el tratamiento de la afección mediada por quinasa de Janus.

15 En una realización, la afección mediada por quinasas de Janus es enfermedad de Alzheimer, artritis, trastornos tiroideos autoinmunes, cáncer, diabetes, leucemia, leucemia prolinfocítica de los linfocitos T, linfoma, trastornos de mieloproliferación, lupus, mieloma múltiple, esclerosis múltiple, osteoartritis, septicemia, artritis psoriásica, cáncer de próstata, enfermedad autoinmune de linfocitos T, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de aloinjerto crónico y agudo, trasplante de médula ósea, apoplejía, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia, bronquitis, enfermedades virales, o diabetes de tipo I y complicaciones de diabetes.

20 En una realización, la afección mediada por la quinasa de Janus está seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad de Crohn, xeroftalmía, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y las sales de adición de base de los mismos.

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

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

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

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

45 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de gran rango a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, tiene lugar un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel

molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se calienten suficientemente presentarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ('punto de fusión').

5 Los compuestos de la invención pueden también existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

10 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define los hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con iones metálicos - véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo unas con otras interviniendo moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua permanecen en canales en entramado donde están próximas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

15 Cuando el disolvente o el agua están estrechamente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua están débilmente unidos, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

20 También están incluidos dentro del ámbito de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Los últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen conjuntamente a través de interacciones no covalentes, pero podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, por recristalización a partir de disolventes, o moliendo físicamente los componentes juntos - véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, por Halebian (agosto de 1975).

30 Los compuestos de la invención pueden existir también en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien en fusión o en disolución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilos' y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}-\text{Na}^+$, $-\text{COO}-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

35 En adelante, en el presente documento, todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de sales de los mismos.

40 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I según se definen anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) según se definen más adelante y compuestos marcados isotópicamente de fórmula I.

45 Como se indica, también se describen los llamados 'profármacos' de los compuestos de fórmula I. Así ciertos derivados de compuestos de fórmula I que pueden tener actividad farmacológica pequeña por sí mismos o no tener ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro del cuerpo o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. A tales derivados se les denomina 'profármacos'. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

50 Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro-restos', por ejemplo, en *Design of Prodrugs* por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

55 Algunos ejemplos de profármacos incluyen: (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad del ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (I) se reemplaza por alquilo (C_1-C_8); (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de alcohol ($-\text{OH}$), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto de la fórmula I está reemplazado por alcanoloximetilo (C_1-C_6); y (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ si $\text{R} \neq \text{H}$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad

amino del compuesto de fórmula uno está(n) reemplazado(s) por alcoanol (C₁-C₁₀). Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias citadas anteriormente. Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

- 5 También se describen metabolitos de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen: (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo (-CH₃ -> -CH₂OH); (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxilo del mismo (-OR -> -OH); (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR¹R² -> -NHR¹ o -NHR²); (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR¹ -> -NH₂); (v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico (-CONH₂ -> COOH).

- 15 Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Si un compuesto de fórmula I contiene un grupo alquenoil o alquenoileno, los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*) son posibles. Si los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de energía baja, puede tener lugar un isomería tautomérica ('tautomería'). Esto puede tomar la forma de tautomería protónica en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o puede tomar la forma de la llamada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se sigue que un compuesto individual puede presentar más de un tipo de isomería.

- 20 Incluidos dentro del ámbito de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición de ácido o sales de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o es racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

- 25 Los isómeros geométricos *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

- 30 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno de los diastereoisómeros o ambos puede(n) convertirse en el(los) enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un experto.

- 35 Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, normalmente del 2% al 20% y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, normalmente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

- 40 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) referido a anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o el conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un enantiómero individual. Mientras que ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el racemato auténtico. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

- 45 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tales como ³⁶Cl, flúor, tales como ¹⁸F, yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tales como ³²P, y azufre, tales como ³⁵S. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida incrementada *in vivo* o requerimientos

de dosificación reducidos, y así se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar ocupación de receptores de sustrato. Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente de fórmula I mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos que usan un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Dentro del ámbito de la invención están además compuestos intermedios de fórmula I según se definen anteriormente, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos según se definen anteriormente para compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfos de las especies anteriormente mencionadas y los hábitos cristalinos de las mismas.

Cuando se preparan compuestos de fórmula I según la invención, está abierto para una persona experta en la técnica seleccionar rutinariamente la forma de compuesto de fórmula I que proporciona la mejor combinación de características para este propósito. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en aislamiento.

Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan composiciones que pueden prepararse mezclando uno o más compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos, con vehículos, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de afecciones relacionadas con JAK. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica tales como procedimientos de granular, mezclar, disolver, encapsular, liofilizar, emulsionar o levigar convencionales, entre otros. Las composiciones pueden estar en la forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, jarabe de cápsula, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las composiciones actuales pueden formularse para diversas vías de administración, por ejemplo, por administración oral, administración transmucosa, administración rectal, administración tópica o administración subcutánea así como por inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. El compuesto o compuestos de la invención actual pueden administrarse también en una manera local más que en una manera sistémica, tal como inyección como una formulación de liberación sostenida. Las siguientes formas farmacéuticas se dan a modo de ejemplo y no se interpretarán como que limitan la invención actual.

Para administración oral, bucal y sublingual, son aceptables polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos como formas farmacéuticas sólidas. Éstas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la invención actual, o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, con al menos un aditivo o excipiente tal como un almidón u otro aditivo. Los aditivos o excipientes adecuados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas farmacéuticas orales pueden contener otros ingredientes para ayudar en la administración tales como un diluyente inactivo, o lubricantes tales como estearato de magnesio, o conservantes tales como parabeno o ácido sórbico, o antioxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente disgregante, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes perfumantes. Adicionalmente, se pueden añadir colorantes o pigmentos para identificación. Los comprimidos y las píldoras pueden tratarse adicionalmente con materiales de cobertura adecuados conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden estar en forma de emulsiones farmacéuticamente aceptables, jarabes, elixires, suspensiones, lechadas y disoluciones, que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse como suspensiones líquidas o disoluciones usando un líquido estéril, tal como, pero no limitado a, un aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de éstos. Tensioactivos farmacéuticamente adecuados, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, pueden añadirse para administración oral o parenteral.

Como se ha señalado anteriormente, las suspensiones pueden incluir aceites. Tales aceites incluyen, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva y mezclas de aceites. La preparación de suspensiones puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de suspensiones pueden incluir alcoholes, tales como, pero no limitados a, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Los éteres, tales como, pero no limitados a, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolato; y agua también pueden usarse en formulaciones en suspensión.

Los compuestos también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente o transdérmicamente a la piel o a la mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas,

pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, parafina líquida, parafina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

- 5 Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microagujas o libre de agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 10 Para administración nasal, las formulaciones farmacéuticas pueden ser un spray o aerosol que las contenga y que contenga disolventes apropiados y opcionalmente otros compuestos tales como, pero no limitados a, estabilizadores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de éstos. Un propulsor para una formulación de aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, o un disolvente de bajo punto de ebullición basado en hidrocarburos. El compuesto o los compuestos de la
15 invención actual se administran convenientemente en la forma de una presentación de spray de aerosol a partir de un nebulizador o similar.

- Las formas farmacéuticas inyectables incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones aceitosas que pueden prepararse usando un dispersante o agente humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de disolución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o
20 diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, disolución de Ringer, o una disolución salina isotónica. Alternativamente, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Generalmente, el aceite o el ácido graso es no volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos.

- Para inyección, la formulación farmacéutica puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una disolución apropiada como se describe anteriormente. Ejemplos de éstos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, polvos secados por rotación o polvos secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados, o particulados. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de éstos. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral tal como por inyección en bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica unitaria puede estar en ampollas o en recipientes multidosis.
25

- Para administración rectal, las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de un supositorio, una pomada, un enema, un comprimido o una crema para liberar el compuesto en los intestinos, la flexura sigmoidea y/o el recto. Los supositorios rectales se preparan mezclando uno o más compuestos de la invención actual, o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del compuesto, con vehículos aceptables, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicol, que están presentes en una fase sólida a temperaturas de almacenamiento normales, y que están presentes en una fase líquida a aquellas temperaturas adecuadas para liberar un fármaco dentro del cuerpo, tal como en el recto. Los aceites pueden emplearse también en la preparación de formulaciones del tipo de gelatina blanda y supositorios. Pueden emplearse agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones relacionadas con azúcares, y glicerol en la preparación de formulaciones en suspensión que pueden contener también agentes de suspensión tales como pectinas, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa, así como tampones y conservantes.
30

- Además de esas formas farmacéuticas representativas descritas anteriormente, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen generalmente por aquellos expertos en la técnica y así se incluyen en la invención actual. Tales excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).
35

Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para ser de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida. Así, las formulaciones farmacéuticas pueden formularse también para liberación controlada o para liberación lenta.

- Las composiciones actuales pueden comprender también, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación sostenida para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o administración prolongado. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden comprimirse formando pellas o cilindros e implantarse intramuscularmente o subcutáneamente como inyecciones de liberación prolongada o como implantes tales como prótesis endovasculares. Tales implantes pueden emplear materiales conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables.
40

- Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 90% o más en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden monodosis, cada monodosis puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 500 mg o más del
45

principio activo. La dosificación según se emplea para el tratamiento de seres humanos adultos puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 1000 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración.

5 Las dosificaciones específicas pueden ajustarse dependiendo de las condiciones de la afección relacionada con JAK, la edad, el peso corporal, las afecciones de salud generales, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosificación, las vías de administración, la velocidad de secreción y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas farmacéuticas anteriores que contenga cantidades eficaces está bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, bien dentro del ámbito de la invención actual. Generalmente, la dosis diaria total puede variar normalmente de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día en dosis individuales o en dosis divididas. Normalmente, las dosificaciones para seres humanos pueden variar de aproximadamente 5 mg a 10 aproximadamente 100 mg por día, en una dosis individual o en dosis múltiples.

15 Una dosis o cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica. Algunas composiciones de la invención actual son una formulación que presenta un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos que puede expresarse como la relación entre DL_{50} y DE_{50} . La DL_{50} es la dosis letal al 50% de la población y la DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población. La DL_{50} y la DE_{50} pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células animales o en modelos experimentales.

20 Las preparaciones farmacéuticas de los inhibidores de JAK, tales como el compuesto (I), bien solo o bien en combinación con uno o más agentes adicionales que pueden comprender, pero no se limitan a, ciclosporina A, rapamicina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato (por ejemplo Cellcept(R), Myfortic(R), etc.), azatioprina, brequinar, desoxispergualina, leflunomida, agonista de receptor de esfingosina-1-fosfato (por ejemplo fingolimod, KRP-203, etc.), LEA-29Y, anticuerpo receptor anti-IL-2 (por ejemplo, daclizumab, etc.), anticuerpo anti-CD3 (por ejemplo, OKT3, etc.), inmunoglobulina anti-linfocitos T (por ejemplo, AtGam, etc.), aspirina, moléculas que bloquean CD28-B7 (por ejemplo, Belatacept, Abatacept, etc.), moléculas que bloquean CD40-CD154 (por ejemplo, anticuerpo anti-CD40, etc.), inhibidor de proteína quinasa C (por ejemplo, AEB-071, etc.), acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, 25 metotrexato, un esteroide antiinflamatorio (por ejemplo, prednisolona o dexametasona) o aquellos desvelados en la solicitud PCT nº PCT/IB2007/002468. Estas combinaciones pueden administrarse como parte de las mismas formas farmacéuticas o de formas farmacéuticas separadas, a través de las mismas vías de administración o diferentes y de las mismas pautas de administración o diferentes según la práctica farmacéutica estándar.

30 También se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado contenido dentro de un material de envasado y una etiqueta o prospecto que indica que dicha composición farmacéutica puede usarse para tratar una afección relacionada con JAK, como se describe en el presente documento.

Procedimientos de tratamiento

35 En una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento o prevención de una afección asociada con JAK en un sujeto tal como un mamífero, es decir, un mamífero humano o no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento al sujeto. La afección asociada con JAK puede estar relacionada con JAK1, JAK2, JAK3 y/o Tyk2. Sujetos no humanos adecuados que pueden tratarse incluyen animales domésticos o salvajes, animales de compañía, tales como perros, gatos y similares; ganado, incluyendo caballos, vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y similares; primates, 40 por ejemplo monos, tales como macacos incluyendo monos rhesus y cinomolgos (también conocidos como monos comedores de cangrejos o monos de cola larga), tities, monos tamarín y similares, monos antropomorfos, incluyendo chimpancés y orangutanes; y roedores, tales como ratas, ratones, jerbos, cobayas y similares. En una realización, el compuesto se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 La señalización JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT véase Frank, (1999), *Mol. Med.* 5: 432-456 y Seidel y col., (2000), *Oncogene* 19: 2645-2656.

50 JAK3 en particular se ha implicado en una diversidad de procesos biológicos. Por ejemplo, se ha mostrado que la proliferación y la supervivencia de mastocitos murinos inducidos por IL-4 e IL-9 es dependiente de JAK3 y de la señalización en cadena gamma. Suzuki y col., (2000), *Blood* 96: 2172-2180. JAK3 también juega un papel crucial en respuestas de desgranulación de mastocitos mediadas por receptor de IgE (Malaviya y col., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 807-813) y se ha mostrado que la inhibición de la quinasa JAK3 previene reacciones de 55 hipersensibilidad de tipo I, incluyendo anafilaxia (Malaviya y col., (1999), *J. Biol. Chem.* 274: 27028-27038). La inhibición de JAK3 ha mostrado también resultar en supresión inmune para rechazo de aloinjerto (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33: 3268-3270). Las quinasas JAK3 también se han implicado en el mecanismo implicado en las fases temprana y tardía de la artritis reumatoide (Muller-Ladner y col., (2000), *J. Immunol.* 164: 3894-3901); esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu y col., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267: 22-25); leucemia (Sudbeck y col., (1999), *Clin. Cancer Res.*

5: 1569-1582); micosis fungoide, una forma de linfoma de linfocitos T (Nielsen y col., (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 6764-6769); y crecimiento celular anormal (Yu y col., (1997), *J. Immunol.* 159: 5206-5210; Catlett-Falcone y col., (1999), *Immunity* 10: 105-115).

5 Las quinasas JAK, incluyendo JAK3, se expresan abundantemente en células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer de la niñez, y estudios han correlacionado la activación de STAT en ciertas células con señales que regulan apoptosis (Demoulin y col., (1996), *Mol. Cell. Biol.* 16: 4710-6; Jurlander y col., (1997), *Blood* 89: 4146-52; Kaneko y col., (1997), *Clin. Exp. Immun.* 109: 185-193; y Nakamura y col., (1996), *J. Biol. Chem.* 271: 19483-8). Se sabe también que son importantes para diferenciación, función y supervivencia de linfocitos. JAK-3 en particular juega un papel esencial en la función de linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dada la
10 importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan la ruta de JAK, incluyendo aquellos selectivos para JAK3, pueden ser útiles para tratar afecciones donde la función de linfocitos, macrófagos o mastocitos está implicada (Kudlacz y col., (2004) *Am. J. Transplant* 4: 51-57; Changelian (2003) *Science* 302: 875-878).

15 Las afecciones en las que se contempla que es terapéuticamente útil tomar como objetivo la ruta de JAK o la modulación de las quinasas JAK, en particular JAK3, incluyen, artritis, asma, enfermedades autoinmunes, cánceres o tumores, diabetes, ciertas enfermedades, trastornos o afecciones del ojo, inflamación, inflamaciones, alergias o afecciones intestinales, enfermedades neurodegenerativas, psoriasis, rechazo de trasplante e infección viral. Las afecciones que pueden beneficiarse de la inhibición de JAK3 se discuten en mayor detalle más adelante.

En consecuencia, los compuestos descritos, las sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar una diversidad de afecciones tales como las siguientes.

20 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de tejido conjuntivo y trastornos de las articulaciones tales como artritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, fibromialgia, espondiloartropatías, artritis gotosa, espondiloartrosis lumbar, síndrome del túnel carpiano, artritis psoriásica, esclerodoma, displasia de cadera canina, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, osteoartritis, tendinitis y bursitis.

25 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de neuroinflamación y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Parkinson, enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, enfermedad neurodegenerativa causada por daño traumático, las complicaciones neurológicas del SIDA, lesión de la médula espinal y algunas neuropatías periféricas y trastornos neurodegenerativos.

30 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de enfermedades o trastornos autoinmunes, incluyendo aquellos designados como trastornos autoinmunes de un solo órgano o de un solo tipo celular, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune o anemia perniciosa, encefalomielitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmía simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis,
35 esclerosis sistémica, poliarteritis nudosa, esclerosis múltiple y pénfigo ampolloso y enfermedades autoinmunes adicionales, que pueden estar basadas en células O (humorales) o en linfocitos T, incluyendo el síndrome de Cogan, la granulomatosis de Wegener, la alopecia autoinmune y la tiroiditis.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de diabetes, incluyendo diabetes de tipo I, diabetes de aparición juvenil y complicaciones de diabetes.

40 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de cánceres o tumores, incluyendo cáncer del tubo digestivo/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, leucemia prolinfocítica de los linfocitos T, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculos, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas
45 incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y trastornos asociados con angiogénesis incluyendo tumores sólidos.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma debida al polvo, fibrosis quística,
50 edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, fallo respiratorio, síndrome disneico agudo y enfisema.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de infecciones virales tales como virus de Epstein Barr, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV1, virus de la varicela-zóster y virus del papiloma humano.

55 En otras realizaciones, los procedimientos y composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de los trastornos dermatológicos tales como acné, psoriasis, eccema, quemaduras, hiedra venenosa, roble venenoso, dermatitis, dermatitis atópica, prurito y esclerodermia.

En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de los trastornos quirúrgicos tales como dolor e hinchazón tras la cirugía, infección tras la cirugía e inflamación tras la cirugía.

5 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento del rechazo de trasplante, incluyendo el rechazo de trasplante de islotes pancreáticos, el rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad injerto frente a huésped, rechazo de trasplante de órganos y células tales como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, miembro, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado, o tráquea, rechazo de trasplante de aloinjerto crónico y agudo y xenotrasplante.

10 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de los trastornos gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, diarrea, estreñimiento, disentería, colitis ulcerosa, reflujo esofágico gástrico, úlceras gástricas, varices gástricas, úlceras, acidez, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica y mastocitosis.

15 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de los trastornos oftálmicos tales como retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, daño agudo al tejido ocular, conjuntivitis, retinopatía diabética de degeneración macular relacionada con la edad, desprendimiento de retina, glaucoma, distrofia macular viteliforme de tipo 2, atrofia girada del coroides y de la retina, conjuntivitis, infección corneal, distrofia de Fuchs, síndrome endotelial iridocorneal, queratocono, distrofia reticular, distrofia de membrana basal, herpes ocular, pterigión, miopía, hipermetropía, cataratas, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial corneal, queratoleucoma, péfnigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (xeroftalmía), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, 20 oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica y neovascularización ocular.

25 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor articular, dolor nociceptivo, dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia, dolor de quemaduras, calambres menstruales, cálculos renales, cefalea, cefalea migrañosa, cefalea de los senos, cefalea tensional, dolor dental, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Behcet, miositis, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchazón que tiene lugar tras lesión, traumatismo cerebral cerrado, endometriosis, vasculitis, septicemia, neurotoxicidad del glutamato o hipoxia; daño isquémico/por reperusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, ataques al corazón, apoplejía, hipertrofia cardíaca, enfermedad de la arteria coronaria, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de órganos y agregación plaquetaria, apoplejía y similares.

30 Ejemplos adicionales de enfermedades y trastornos asociados con inhibición de JAK y que pueden tratarse incluyen aquellos revelados en el documento WO 2007/077949, publicaciones de patentes de los EE.UU. nº US 2007/0259904, US 2007/0207995, US 2007/0203162 y US 2006/0293311.

35 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse también profilácticamente para la prevención del rechazo de trasplante de órganos. Por ejemplo los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse antes, durante y/o después de un procedimiento quirúrgico, tal como una cirugía de trasplante de órganos. Otra realización proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de inhibición de una enzima JAK, incluyendo JAK-1, JAK-2, JAK-3 y/o Tyk-2, que incluye poner en contacto la enzima JAK bien con una cantidad no terapéutica o bien con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los presentes compuestos. Tales procedimientos pueden tener lugar *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de selección para 40 determinar la eficacia del uno o más compuestos contra una enzima seleccionada a diversas cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más compuestos puede implicar el tratamiento de una afección o profilaxis descrita de rechazo de trasplante de órganos en el animal en el que tiene lugar el contacto. El efecto del uno o más compuestos sobre la enzima JAK y/o sobre el animal huésped puede también determinarse o medir. Los procedimientos para determinar la actividad de JAK incluyen aquellos descritos en los 45 ejemplos, así como aquellos descritos en los documentos WO 99/65908, WO 99/65909, WO 01/42246, WO 02/00661, WO 02/096909, WO 2004/046112 o WO 2007/012953.

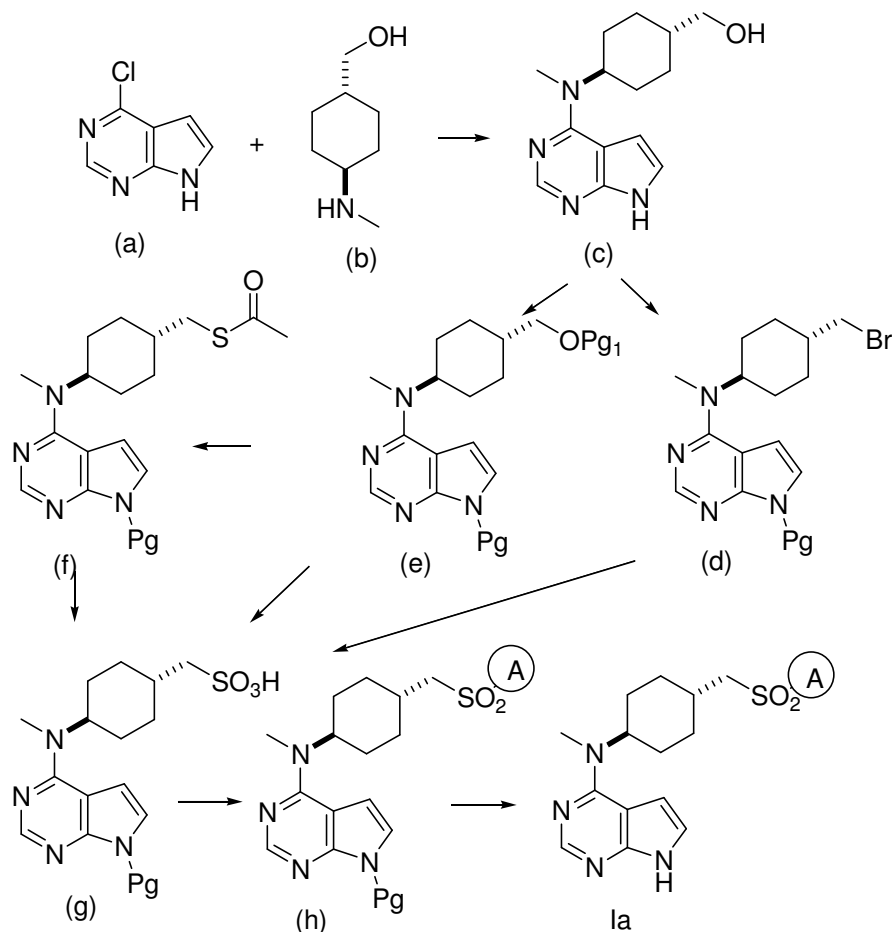
Síntesis química

50 Procedimientos representativos para la preparación de compuestos de la invención se explican resumidamente más adelante en los esquemas. Los materiales de partida pueden adquirirse o prepararse usando procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. De forma similar, la preparación de los diversos compuestos intermedios puede lograrse usando procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida pueden variarse y pueden emplearse etapas adicionales para producir compuestos englobados por la invención, como se demuestra por los ejemplos a continuación. Además, normalmente pueden usarse disolventes y reactivos diferentes para lograr las transformaciones anteriores. Además, en ciertas situaciones, puede ser ventajoso alterar el orden en que se llevan a cabo las reacciones. 55 La protección de los grupos reactivos puede ser también necesaria para lograr las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica. Cuando se emplea un grupo protector, generalmente se requerirá desprotección. En la técnica se conocen y aprecian grupos protectores adecuados y la metodología para la protección y desprotección, tales como aquellos descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis por Greene y Wuts.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse como se expone en los ejemplos de la presente solicitud. Las aminas cíclicas del anillo A pueden obtenerse a partir de una fuente comercialmente disponible tal como Sigma Aldrich.

Procedimiento de síntesis general 1

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden también sintetizarse según el siguiente Esquema I general:



En algunos procedimientos de síntesis, los grupos funcionales pueden necesitar protegerse y desprotegerse durante la síntesis de un compuesto de la invención. En la presente solicitud los grupos protectores se indican por las letras Pg
 10 solas o con una designación numérica, tal como Pg o Pg1. Aquellos expertos en la técnica reconocen que la protección y desprotección de compuestos puede lograrse por procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y referencias en éstos.

En el Esquema I, 4-cloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidina (a) (GL Synthesis, Inc., Worcester, MA) puede obtenerse
 15 comercialmente. 4-[(Metilamino)-ciclohexil]metanol (b) puede obtenerse a partir del ácido carboxílico correspondiente, ácido 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico, por tratamiento con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, que puede producirse en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano. La conversión de (a) en (b) puede tener lugar en un intervalo de temperaturas, normalmente entre aproximadamente 0 y 60 °C y la finalización de la reacción puede ocupar varias horas.

Como se muestra en el Esquema I, un compuesto de la estructura (c) puede sintetizarse por la reacción de 4-cloro-7H-
 20 pirolo[2,3-d]pirimidina (a) con 4-[(metilamino)-ciclohexil]metanol (b) en un disolvente adecuado tal como un disolvente polar aprótico, por ejemplo N,N-dimetilformamida, dioxano acuoso y/o sulfóxido de dimetilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y/o carbonato de potasio. Esta reacción puede ocurrir a temperaturas elevadas hasta 90 °C y la reacción puede tener lugar durante hasta unas pocas horas o más.

Un compuesto de la estructura (d) puede sintetizarse a partir de un compuesto de estructura (c) como se muestra
 25 anteriormente. Por ejemplo, un compuesto de estructura (d) puede sintetizarse usando un reactivo de bromación, tal como un bromuro de tionilo o tribromuro de fósforo, en un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno, proporcionando un bromuro de ciclohexilmetilo desprotegido y que puede dar el compuesto protegido de estructura (d)

por adición de un reactivo protector adecuado, tal como cloruro de tosilo.

Un compuesto de estructura (e) puede prepararse usando procedimientos de protección de un compuesto de estructura (c). Por ejemplo, cuando Pg y Pg1 son ambos tosilo, (e) puede prepararse en una reacción de una etapa tras el tratamiento del compuesto desprotegido de estructura (c) con cloruro de tosilo en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno, un catalizador, tal como DMAP, y una base débil, tal como trietilamina.

Un compuesto de estructura (f) puede sintetizarse a partir de un compuesto de estructura (e) por S-alkilación usando un nucleófilo adecuado. Así, los compuestos de estructura (e), en los que el grupo protector (Pg1) es un grupo protector de hidroxilo adecuado tal como tosilo o mesilo, pueden hacerse reaccionar con tioacetato de potasio en un disolvente polar, tal como sulfóxido de dimetilo o N-metilpirrolidina, dando compuestos de estructura (f). Esta reacción puede tener lugar a temperaturas elevadas hasta 75 °C y puede tener lugar durante hasta 2 horas o más.

Un compuesto de estructura (g) puede sintetizarse por un procedimiento de oxidación a partir del compuesto de fórmula (f). La etapa de oxidación no es crítica en el presente esquema, y muchas condiciones oxidantes se conocen por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, aquellas descritas en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R. L. Danheiser. En algunas realizaciones, un compuesto de estructura (f), opcionalmente humedecido con agua, puede tratarse con ácido fórmico seguido por la adición lenta de peróxido de hidrógeno. Una reacción tal puede ocurrir con agitación a temperatura ambiente, durante un tiempo de hasta aproximadamente 15 horas o más, dando un compuesto de estructura (g). Alternativamente, puede emplearse Oxone® (DuPont) en un disolvente polar tal como ácido acético. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetato de potasio y se produce la sal de potasio del compuesto de fórmula (g).

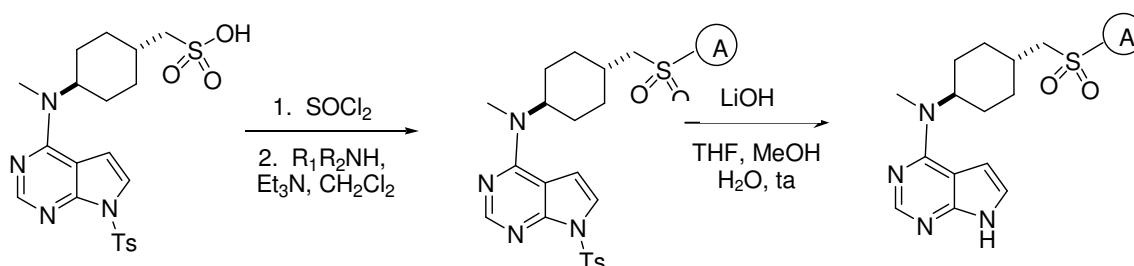
Un compuesto de estructura (g) puede sintetizarse directamente a partir de un compuesto de estructura (e) tras el tratamiento con un nucleófilo de azufre adecuado, tal como sulfito de sodio, en un disolvente polar. Alternativamente, un compuesto de estructura (g) puede sintetizarse a partir de un compuesto de estructura (d) tras la sustitución nucleófila con sulfito de sodio.

El tratamiento de ácidos sulfónicos de fórmula (g) con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente polar aprótico, tal como cloruro de metileno, con un codisolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, puede proporcionar los compuestos clorados apropiados. Esta reacción puede tener lugar en condiciones de reflujo. El compuesto clorado puede reaccionar después en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano, con una amina adecuada, que puede estar en forma gaseosa, pura o disuelta en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano, para producir un compuesto de estructura (h). En algunas realizaciones, esta reacción puede tener lugar a temperatura ambiente. Opcionalmente puede usarse una base anhidra débil, tal como trietilamina, para secar el ácido clorhídrico generado en la reacción.

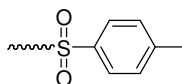
Pueden prepararse compuestos de fórmula Ia de la presente invención a partir de compuestos de fórmula (h), en los que Pg es un grupo protector adecuado, por procedimientos de desprotección conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, si el grupo protector (Pg) es tosilo, las condiciones de desprotección adecuadas implican reacción con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente prótico tal como metanol o isopropanol y opcionalmente codisolventes miscibles tales como tetrahidrofurano y agua. Esta reacción de desprotección puede tener lugar a aproximadamente temperatura ambiente durante varias horas o más y, por lo tanto, puede producir la amina desprotegida de fórmula Ia.

Procedimiento de síntesis general 2

Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron según el siguiente Esquema general 2



En los ejemplos, Ts se refiere a un grupo tosilo, que tiene la siguiente estructura donde \sim indica el punto de unión.



Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con ácido ((1r,4r)-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (4,2 g, 8,75 mmoles), diclorometano (80 ml) y N,N'-dimetilformamida (300 μl) se

añadió lentamente cloruro de tionilo (10 ml) durante 10 minutos a 22-28 °C (la reacción fue exotérmica y se desprendió gas durante la adición). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se secó durante la noche bajo N₂. La mayoría de los disolventes se evaporaron a presión reducida y después a alto vacío durante al menos 2 horas dando un sólido marrón seco que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación alguna.

5

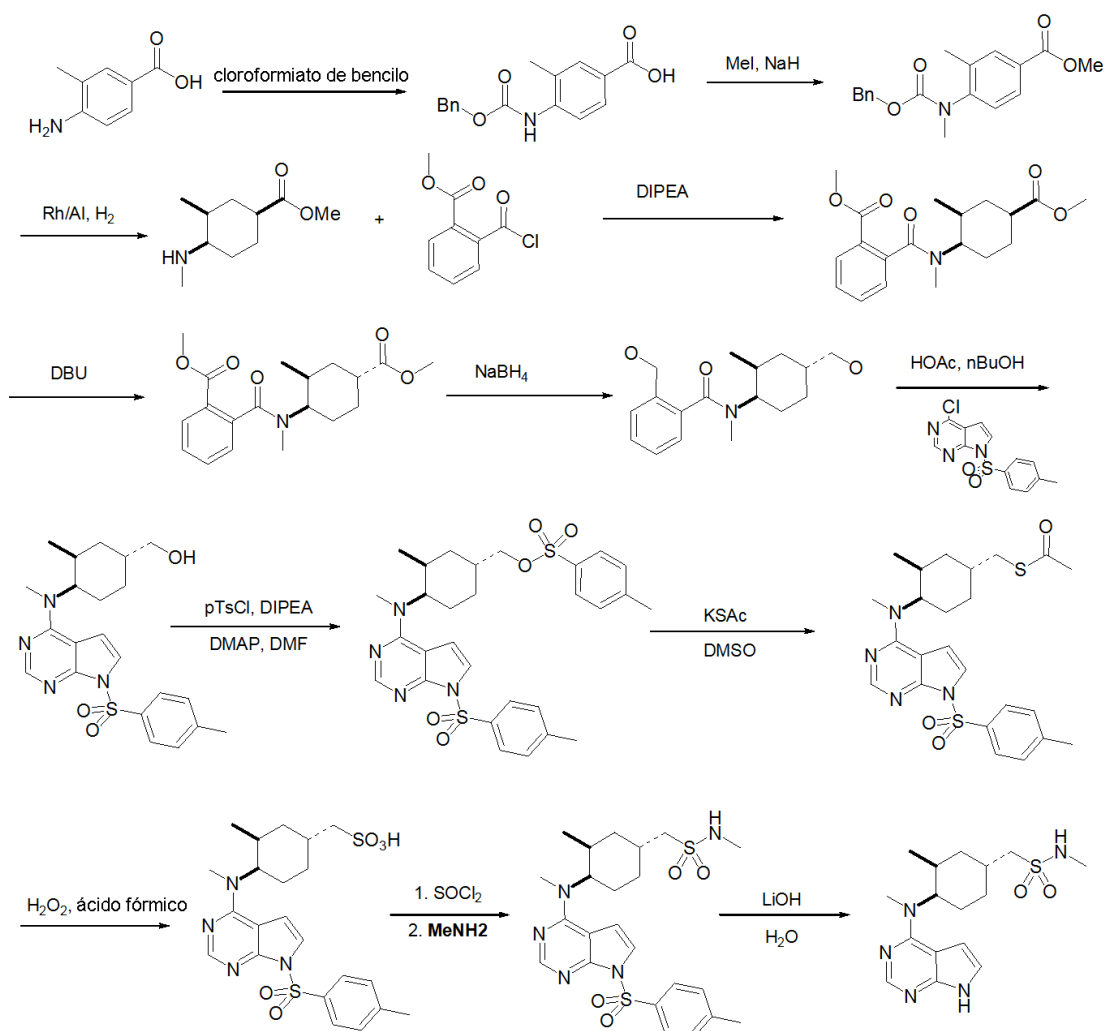
Etapa 2: Se añadieron 2 ml (125 μmoles) de cloruro de sulfonilo recién preparado de la Etapa 1 (0,0625 M) en N,N'-dimetilformamida anhidra a un vial cargado con 200 μmoles de la amina apropiada, R₁R₂NH, seguido por 100 μl de trietilamina. Después de agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron una disolución de 2 ml de Na₂CO₃ al 5% y 2 ml de acetato de etilo al vial. La mezcla se agitó y centrifugó. La fase orgánica se recogió y se concentró a sequedad a presión reducida.

10

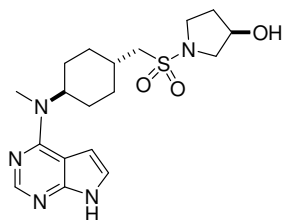
Etapa 3: Las muestras se redisolviéron en 1 ml de MeOH/THF/H₂O (2/2/1, v/v/v). Se añadieron 0,1 ml de hidróxido de litio 2 N (200 μmoles) y las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y las muestras se diluyeron con 1,5 ml de sulfóxido de dimetilo, purificado por HPLC.

Procedimiento de síntesis general 3

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden también sintetizarse según el siguiente Esquema general 3:



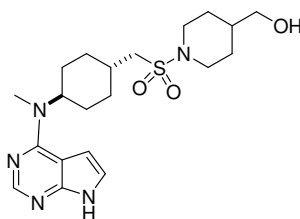
Ejemplo 1

**(R)-1-((Trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-ol**

Etapa 1: Síntesis de (R)-1-((trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-ol

- 5 Se suspendió ácido trans-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (0,5 g, 1,04 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y N,N'-dimetilformamida (50 µl). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se añadió trietilamina (0,3 ml) seguida por una disolución de (3R)-3-pirrolidinol (383 mg, 4,18 mmoles) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,08 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El producto se aisló como un sólido blanco (210 mg, 51%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19-1,45 (m, 2H) 1,63-1,99 (m, 7H) 2,05 (d, J = 11,27 Hz, 2H) 2,90-3,06 (m, 2H) 3,08-3,23 (m, 4H) 3,25-3,46 (m, 3H) 4,29 (sa, 1H) 4,68 (sa, 1H) 5,06 (d, J = 3,07 Hz, 1H) 6,53 (sa, 1H) 7,01-7,29 (m, 1H) 8,09 (s, 1H) 11,60 (sa, 1H). EM-CL m/z 394,1 (M+H calc. para C₁₈H₂₇N₅O₃S es 394,18). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 10 minutos de elución en gradiente, agua 95:5 a 5:95/acetonitrilo, tiempo de retención 3,02 min).
- 15

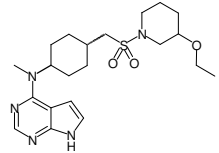
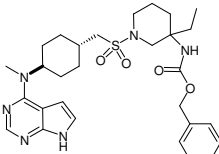
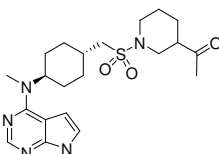
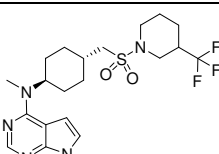
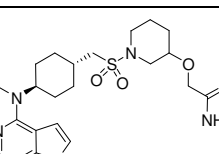
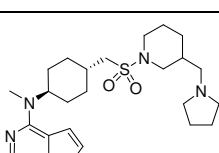
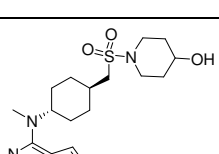
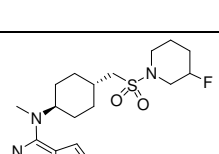
Ejemplo 2



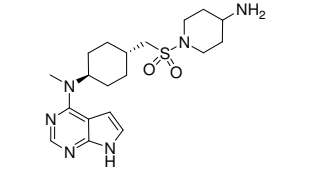
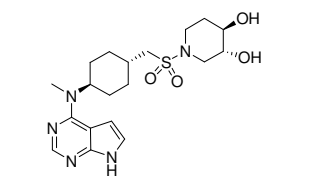
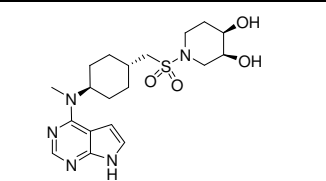
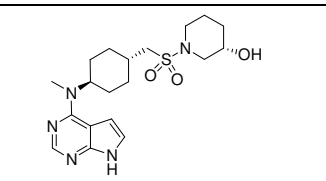
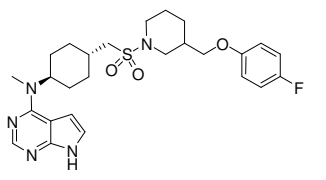
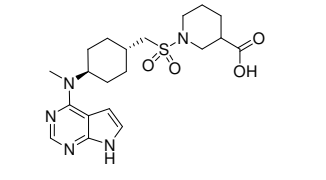
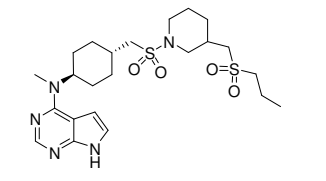
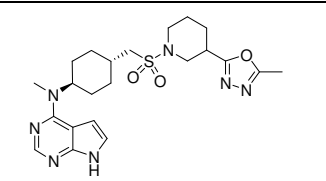
- 20
- (1-((Trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-4-il)metanol**
- Etapa 1: Síntesis de (1-((trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-4-il)metanol
- Se suspendió ácido trans-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (0,5 g, 1,04 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y N,N'-dimetilformamida (50 µl). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se añadió trietilamina (0,3 ml) seguida por una disolución de 4-(hidroximetil)piperidina (507 mg, 4,18 mmoles) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,08 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por HPLC de fase inversa prep. (se recogió producto a 210 nm). Las fracciones combinadas se evaporaron, y el sólido resultante se disolvió en metanol y se filtró después a través de una columna de bicarbonato. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El producto se aisló como un sólido blanco (81 mg).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04-1,21 (m, 2 H) 1,23-1,39 (m, 2 H) 1,48 (sa, 1 H) 1,65-1,80 (m, 6 H) 1,87 (d, J = 10,92 Hz, 1 H) 2,03 (sa, 2 H) 2,65-2,82 (m, 2 H) 2,85-3,01 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,28 (d, J = 3,76 Hz, 2 H) 3,60 (d, J = 11,95 Hz, 2 H) 4,53 (sa, 1 H) 4,66 (sa, 1 H) 6,55 (sa, 1 H) 7,13 (d, J = 2,73 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 11,66 (sa, 1 H). EM-CL m/z 422,1 (M+H calc. para C₂₀H₃₁N₅O₃S es 422,21). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 10 minutos de elución en gradiente, agua 95:5 a 5:95/acetonitrilo, tiempo de retención 3,37 min).
- 30
- 35

- 40 Los compuestos en la Tabla 1 se sintetizaron según el Procedimiento de síntesis general 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Baja
3		N-(trans-4-((3-eto xipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-amina	436,2
4		{3-etil-1-((trans-4-[metil(7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-il}carbamato de bencilo	569,3
5		1-{1-((trans-4-[metil(7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]-piperidin-3-il}etanona	434,2
6		N-metil-N-[trans-4-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)sulfonil)metil]-ciclohexil]-7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-amina	460,2
7		2-((1-((trans-4-[metil-(7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]-piperidin-3-il)oxi)-acetamida	465,2
8		N-metil-N-[trans-4-((3-(pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)sulfonil)-metil]ciclohexil]-7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-amina	475,3
9		1-((trans-4-[metil(7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-ol	408,2
10		N-(trans-4-((3-fluoro-piperidin-1-il)sulfonil)-metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-amina	410,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Baja
11		N-(trans-4-[[4-amino-piperidin-1-il]sulfonil]-metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina	407,2
12		(3R,4R)-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]-piperidin-3,4-diol	424,2
13		(3S,4R)-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]-piperidin-3,4-diol	424,2
14		(3S)-1-[[trans-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]-piperidin-3-ol	408,2
15		N-{trans-4-[[3-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]sulfonil]metil}ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	516,2
16		ácido 1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]piperidin-3-carboxílico	436,2
17		N-metil-N-{trans-4-[[3-[(propilsulfonil)metil]piperidin-1-il]sulfonil]metil}ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	512,2
18		N-metil-N-[trans-4-[[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il]sulfonil]metil}ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	474,2

(continuación)

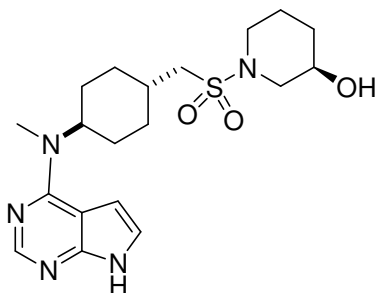
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Baja
19		3-[(3-fluorofenoxi)-metil]-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil]-piperidin-3-ol	532,2
20		N-({1-[(trans-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil}-piperidin-3-il)metil}-acetamida	463,2
21		N-metil-N-[trans-4-({[3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	483,2
22		(3R,4S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil]-piperidin-3,4-diol	424,2
23		4-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil]-piperidin-4-ol	422,2
24		1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]-sulfonil]-4-fenilpiperidin-4-ol	484,2
25		(3S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil]-pirrolidin-3-ol	394,2
26		{(3S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil}pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo	493

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Baja
27		N-{trans-4-(((3R)-3-[(1S)-1-(etilamino)etil]pirrolidin-1-il)-sulfonil)metil]ciclohexil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	449,3
28		N-[trans-4-(((3R)-3-(2-etoxietoxi)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil]-ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	466,2
29		(3S,4R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)-4-fenilpirrolidin-3-ol	470,2
30		((3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)-pirrolidin-3-il)-metanol	408,2
31		((3S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)-pirrolidin-3-il)-metanol	408,3
32		((3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)pirrolidin-3-il)-acetonitrilo	417,2
33		[(3R,4S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]metanol	486,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Baja
34		N-[trans-4-(((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina	396,2
35		{{(3S)-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]pirrolidin-3-il}acetonitrilo	417,2
36		(3S,4S)-4-hidroxi-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]pirrolidin-3-carbonitrilo	419,1
37		{1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]pirrolidin-2-il}metanol	408,5
38		N-(trans-4-[[3,4-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil]metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina	421,2
39		1-[[cis-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]piperidin-3-carbonitrilo	417,4

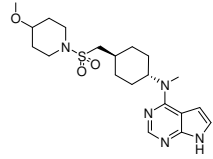
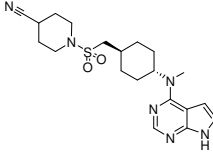
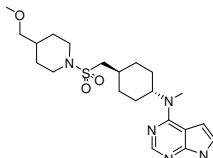
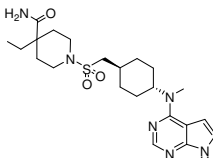
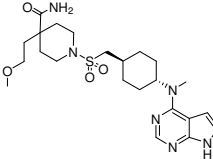
Ejemplo 405 **(3R)-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonil]piperidin-3-ol**

Se suspendió ácido ((1*r*,4*r*)-4-(metil-(7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (250 mg, 0,52 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y *N,N'*-dimetilformamida (100 l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,15 ml, 2,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (10 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmoles) seguida por una disolución de clorhidrato de (R)-3-hidroxi-piperidina (100 mg, 0,727 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (10 mg, 0,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó secuencialmente con agua y con éter dietílico. El producto se aisló como un sólido blanco (58 mg, al 85%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,09 - 1,36 (m, 2 H) 1,37 - 1,53 (m, 1 H) 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 1,78 - 1,93 (m, 2 H) 2,04 (d, *J*=10,92 Hz, 2 H) 2,60 (dd, *J*=10,75, 8,36 Hz, 1 H) 2,72 - 2,82 (m, 1 H) 2,75 - 2,84 (m, 1 H) 2,95 (t, *J*=6,49 Hz, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,26 - 3,41 (m, 2 H) 3,44 - 3,62 (m, 2 H) 4,58 - 4,75 (m, 1 H) 5,01 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 6,53 (d, *J*=2,73 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=3,07 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 11,60 (sa, 1 H)

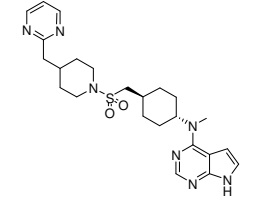
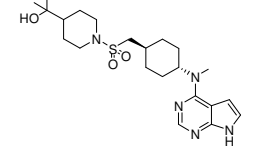
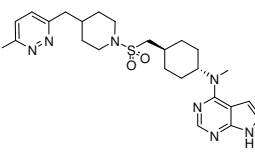
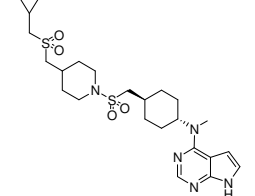
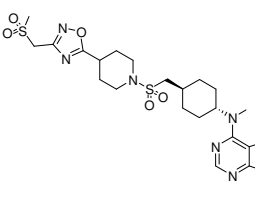
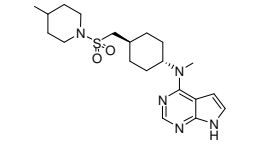
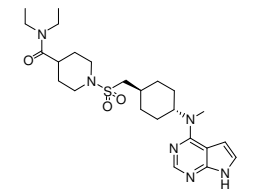
Los compuestos en la Tabla 2 se sintetizaron según el Procedimiento de síntesis general 2.

15

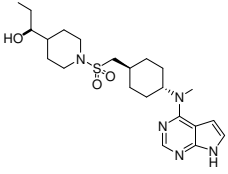
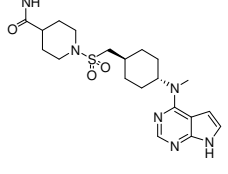
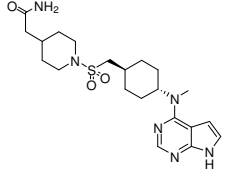
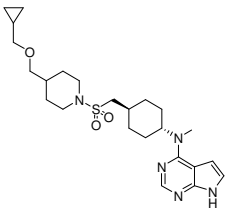
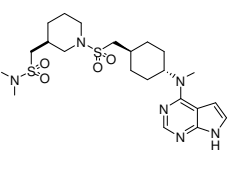
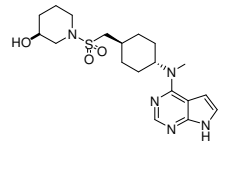
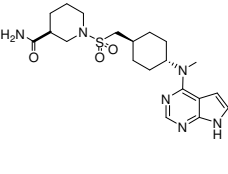
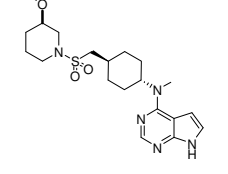
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
41		N-(trans-4-[[4-metoxi-piperidin-1-il]-sulfonyl]-metil]ciclohexil)-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]-pirimidin-4-amina	422,5
42		1-[[{(trans-4-[metil(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonyl]piperidin-4-carbonitrilo	417,4
43		N-[trans-4-((4-(metoxi-metil)piperidin-1-il)-sulfonyl)metil)-ciclohexil]-N-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	436,6
44		4-etil-1-[[{(trans-4-[metil(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonyl]piperidin-4-carboxamida	463,5
45		4-(2-metoxietil)-1-[[{(trans-4-[metil(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonyl]piperidin-4-carboxamida	493,3

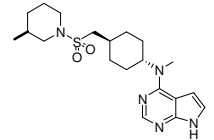
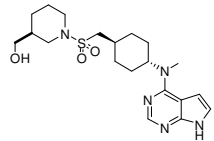
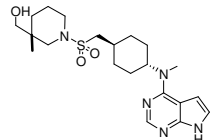
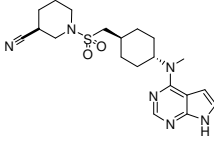
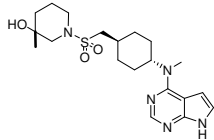
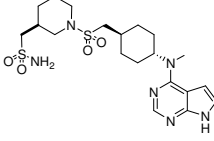
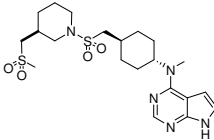
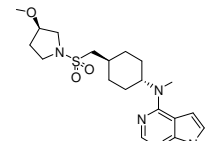
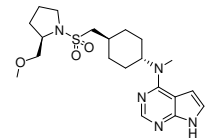
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
46		<p>N-metil-N-[trans-4-((4-(pirimidin-2-ilmetil)-piperidin-1-il)sulfonil)-metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	484,4
47		<p>2-{1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-il)propan-2-ol</p>	450,5
48		<p>N-metil-N-[trans-4-((4-((6-metilpiridazin-3-il)metil)piperidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina</p>	498,8
49		<p>N-(trans-4-(((4-(((ciclopropilmetil)sulfonil)metil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)-ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	524,5
50		<p>N-metil-N-(trans-4-(((4-((3-((metilsulfonil)-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)sulfonil)metil)-ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	552,8
51		<p>N-metil-N-(trans-4-(((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)metil)-ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	406,6
52		<p>N,N-dietil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-carboxamida</p>	491,5

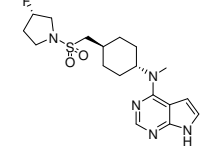
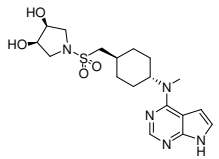
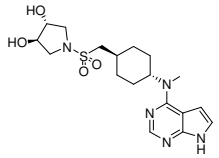
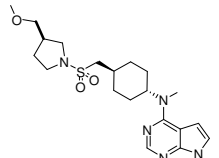
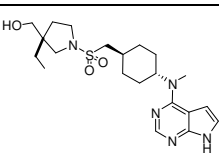
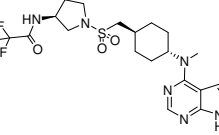
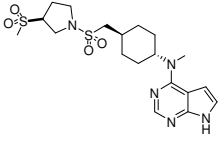
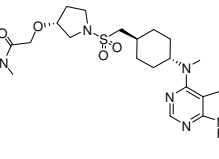
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
53		1-{1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil}piperidin-4-il}propan-1-ol	450,4
54		N-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil}piperidin-4-carboxamida	449,4
55		2-{1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil}piperidin-4-il}-acetamida	449,4
56		N-{trans-4-[(4-[(ciclopropil-metoxi)-metil]piperidin-1-il)-sulfonil]-metil}-ciclohexil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina	476,5
57		N,N-dimetil-1-[1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil]sulfonil}piperidin-3-il]-metanosulfonamida	513,5
58		1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil}piperidin-3-ol	408,5
59		1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil}piperidin-3-carboxamida	435,5
60		N-(trans-4-[(3-metoxi-piperidin-1-il)sulfonil]-metil)ciclohexil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina	422,4

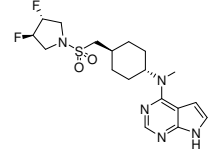
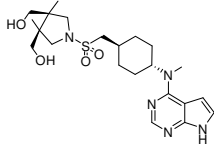
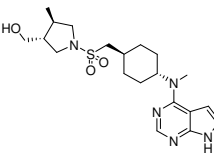
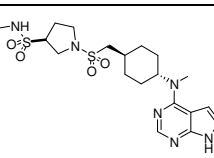
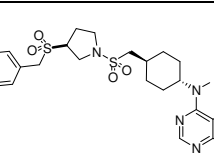
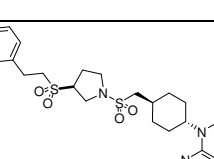
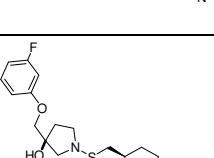
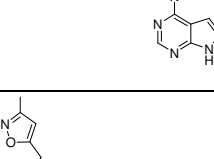
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
61		N-metil-N-(trans-4-((3-metilpiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	406,5
62		{1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonil]piperidin-3-il}metanol	422,4
63		{3-metil-1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-il}metanol	436,6
64		1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonil]piperidin-3-carbonitrilo	417,6
65		3-metil-1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol	422,4
66		1-1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonil]piperidin-3-il)-metanosulfonamida	485,4
67		N-metil-N-(trans-4-((3-(metilsulfonyl)metil)piperidin-1-il)sulfonil)-metil)ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	484,5
68		N-(trans-4-(((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	408,5
69		N-(trans-4-(((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil)-ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	422,5

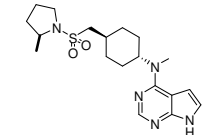
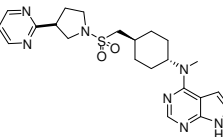
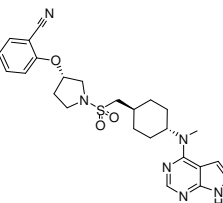
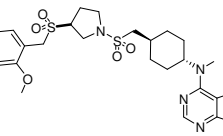
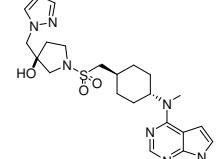
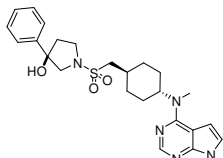
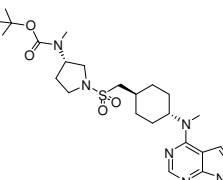
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
70		N-[trans-4-(((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	396,3
71		(3R,4S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil]metil)sulfonyl]pirrolidina-3,4-diol	410,5
72		(3R,4R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil]metil)sulfonyl]pirrolidina-3,4-diol	410,5
73		N-[trans-4-(((3-(metoxi-metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)metil)-ciclohexil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	422,4
74		{3-etil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil]metil)sulfonyl]pirrolidin-3-il}metanol	436,6
75		2,2,2-trifluoro-N-((3S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil)sulfonyl]pirrolidin-3-il)acetamida	489,5
76		N-metil-N-[trans-4-(((3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)sulfonyl)metil)-ciclohexil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	456,5
77		N,N-dimetil-2-(((3R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]-metil)sulfonyl]pirrolidin-3-il)oxi)acetamida	479,5

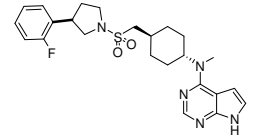
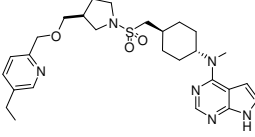
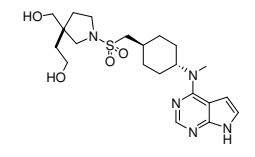
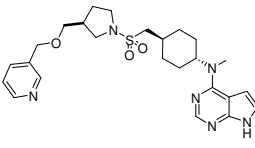
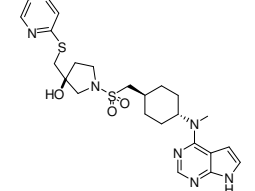
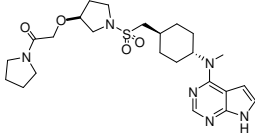
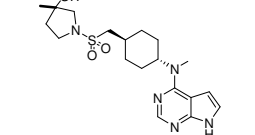
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
78		N-[trans-4-(((3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	414,5
79		{(3R,4S)-3,4-dimetil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidina-3,4-dil)dimetanol	466,5
80		{(3R,4R)-4-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonil]pirrolidin-3-il)metanol	422,5
81		N-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidina-3-sulfonamida	471,5
82		N-[trans-4-(((3-(bencil-sulfonil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-metil)-ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	532,5
83		N-metil-N-[trans-4-(((3-(2-feniletíl)-sulfonil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	546,5
84		3-(((3-fluorofenoxi)-metil)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidin-3-ol	518,3
85		3-[2-(3-metilisoxazol-5-il)etil]-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidin-3-ol	503,4

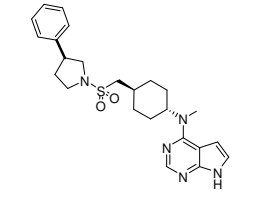
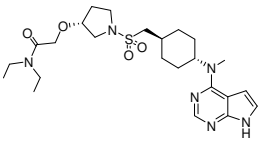
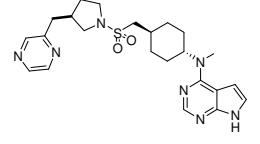
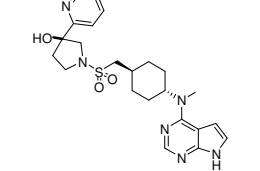
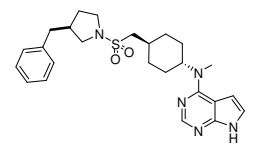
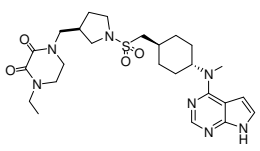
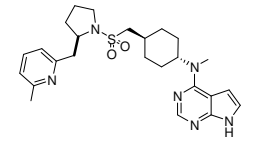
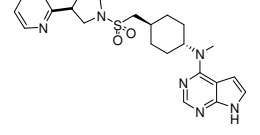
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
86		N-metil-N-(trans-4-{{(2-metilpirrolidin-1-il)-sulfonil}metil}ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina	392,5
87		N-metil-N-(trans-4-{{(3-pirimidin-2-ilpirrolidin-1-il)sulfonil}metil}ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	456,3
88		2-{{(3S)-1-{{(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil}pirrolidin-3-il)oxi)-benzonitrilo	495,5
89		N-(trans-4-{{(3-[(2-metoxibencil)sulfonil]pirrolidin-1-il)sulfonil)-metil}ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	562,3
90		1-{{(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil}-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-3-ol	474,5
91		1-{{(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol	470,4
92		metil{{(3S)-1-{{(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil}pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo	507,3

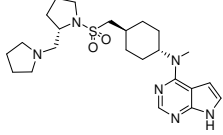
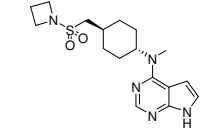
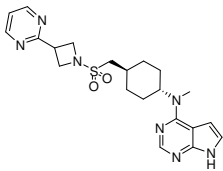
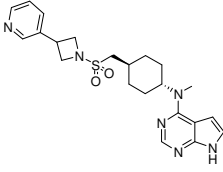
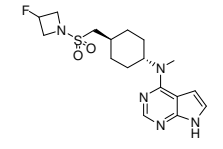
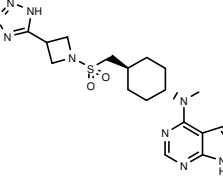
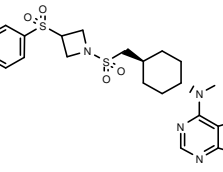
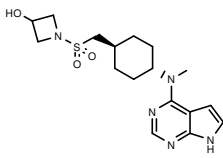
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
93		N-[trans-4-({[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il]sulfonil}metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	472,8
94		N-(trans-4-({[3-({[5-etilpiridin-2-il]metoxi}-metil)pirrolidin-1-il]-sulfonil}metil)-ciclohexil)-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	527,5
95		2-{3-(hidroximetil)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil}pirrolidin-3-il}-etanol	452,5
96		N-metil-N-(trans-4-({[3-({[piridin-3-ilmetoxi]-metil)pirrolidin-1-il]-sulfonil}metil)-ciclohexil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	499,5
97		1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil-3-[(piridin-2-il)metil]pirrolidin-3-ol	517,5
98		N-metil-N-(trans-4-({[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoksi)pirrolidin-1-il]sulfonil}metil)ciclohexil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	505,5
99		3-metil-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]pirrolidin-3-ol	408,5

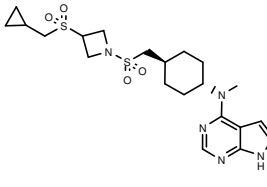
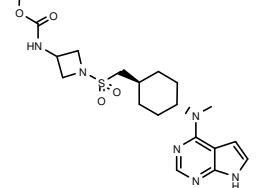
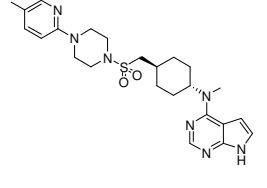
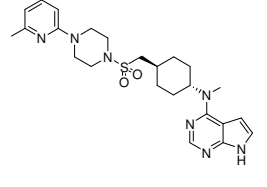
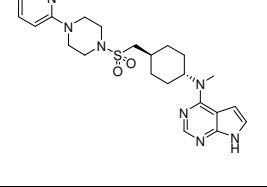
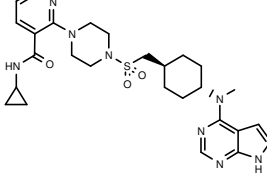
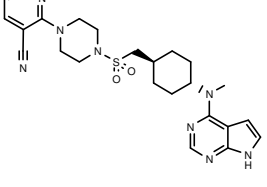
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
100		N-metil-N-(trans-4-((3-fenilpirrolidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	454,3
101		N,N-dietil-2-(((3R)-1-((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)oxi)acetamida	507,4
102		N-metil-N-[trans-4-((3-(pirazin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)sulfonyl)-metil)ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	470,5
103		1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl)-3-piridin-2-ilpirrolidin-3-ol	471,5
104		N-(trans-4-((3-bencil-pirrolidin-1-il)sulfonyl)-metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	468,6
105		1-etil-4-((1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-2,3-diona	532,5
106		N-metil-N-[trans-4-((2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	483,4
107		N-metil-N-(trans-4-((3-piridin-2-ilpirrolidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	455,1

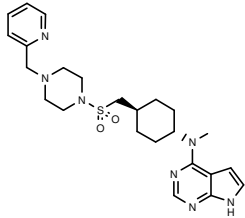
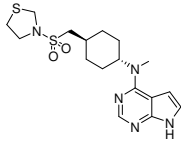
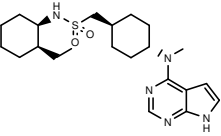
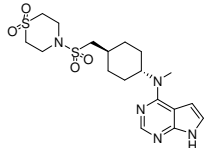
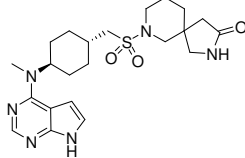
(continuación)

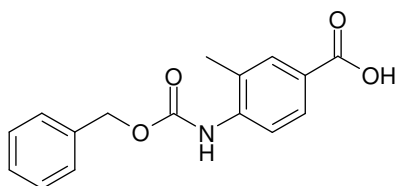
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
108		N-metil-N-[trans-4-(((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	461,5
109		N-{trans-4-[(azetidin-1-ilsulfonyl)metil]ciclohexil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	364,5
110		N-metil-N-(trans-4-[[3-(pirimidin-2-ilazetidin-1-il)sulfonyl]metil]ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	442,5
111		N-metil-N-(trans-4-[[3-(piridin-3-ilazetidin-1-il)sulfonyl]metil]ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	441,5
112		N-(trans-4-[[3-(3-fluoroazetidin-1-il)-sulfonyl]-metil]-ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	382,4
113		N-metil-N-[trans-4-[[3-(1H-tetrazol-5-il)azetidin-1-il]sulfonyl]metil]-ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	432,4
114		N-metil-N-[trans-4-[[3-(fenilsulfonyl)azetidin-1-il]sulfonyl]metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	504,4
115		1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]-metil]sulfonyl]azetidin-3-ol	380,35

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
116		<p>N-(trans-4-((3-(ciclopropilmetil)sulfonyl)azetidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	482,25
117		<p>{1-((trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonyl]azetidin-3-il}carbamato de metilo</p>	437,55
118		<p>N-metil-N-(trans-4-((4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)-metil)ciclohexil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	484,5
119		<p>N-metil-N-(trans-4-((4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)-metil)ciclohexil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	484,4
120		<p>N-metil-N-(trans-4-((4-piridin-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl]metil)ciclohexil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina</p>	470,5
121		<p>N-ciclopropil-2-{4-((trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonyl]piperazin-1-il}nicotinamida</p>	553,65
122		<p>2-{4-((trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl]piperazin-1-il}nicotinonitrilo</p>	495,55

(continuación)

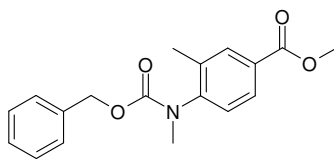
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM-CL de baja resolución
123		N-metil-N-[trans-4-({[4-(piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]sulfonil}-metil)ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	484,45
124		N-metil-N-{trans-4-[(1,3-tiazolidin-3-ilsulfonil)-metil]ciclohexil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	396,0
125		N-[(1R,2S)-2-etil-ciclohexil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil}metanosulfonamida	434,65
126		N-(trans-4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)sulfonil]metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	442,4
127		7-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil]sulfonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-3-ona	461,2

Ejemplo 128**5 Ácido 4-benciloxycarbonilamino-3-metil-benzoico**

Etapa 1: Síntesis de ácido 4-benciloxycarbonilamino-3-metil-benzoico

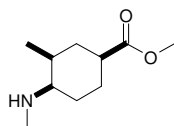
Una mezcla de ácido 4-amino-3-metilbenzoico (35,1 g, 232 mmoles) en agua (400 ml) se trató con NaOH 2,5 N (200 ml, 500 mmoles) y con cloroforniato de bencilo (37,0 ml, 259 mmoles). Después de 1 hora, se añadió agua, la mezcla resultante se trató con ácido acético glacial (15 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se aclaró con agua y el sólido resultante se recogió en acetato de etilo/2-metil-tetrahidrofurano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El sólido resultante se secó a vacío dando 45,1 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 307,9 MH⁺, Tr = 2,508 min.

Etapa 2: Síntesis de éster metílico del ácido 4-(benciloxycarbonil-metil-amino)-3-metil-benzoico



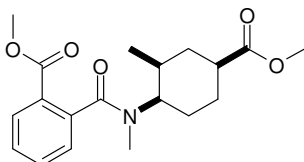
5 A una suspensión enfriada (baño de hielo/agua) de hidruro de sodio al 60% (13,1 g, 330 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se añadió gota a gota una disolución de ácido 4-benciloxicarbonil-amino-3-metil-benzoico (45,1 g, 158 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml). La adición se completó durante ~1 h. Después de 2 horas, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió yodometano (44 ml, 680 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas, se añadió ácido acético glacial (1,0 ml) y la mezcla se concentró. La suspensión resultante se trató con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se cromatografió (SiO_2) usando acetato de etilo al 0→35%/heptano proporcionando 45,2 g del compuesto del título. EM-CL $m/z = 313,9$ MH^+ , $Tr = 3,134$ min.

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de éster metílico del ácido (cis, cis)-3-metil-4-metilamino-ciclohexanocarboxílico



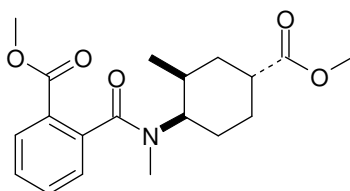
15 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(benciloxicarbonil-metil-amino)-3-metil-benzoico (45,0 g, 144 mmoles), ácido acético glacial (250 ml) y rodio al 5% en alúmina se agitó a 330857,1 pascales (48 PSI) de H_2 durante 2 h. La reacción se purgó con N_2 y la presión de H_2 se ajustó de nuevo a 48 PSI. La mezcla se calentó usando una manta calefactora a 60°C y se agitó 48 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite y la torta del filtro se aclaró con metanol. El filtrado se trató con HCl conc. (14 ml, 168 mmoles) y la mezcla se concentró. Se añadieron tolueno y metanol y la mezcla se concentró de nuevo. El aceite naranja/marrón concentrado se trató con 45 ml de metanol y 250 ml de éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol al 10%/éter dietílico (100 ml), éter dietílico (100 ml) y se secó dando 16,9 g del compuesto del título. EM $m/z = 186,1$ MH^+ .

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (cis, cis)-*N*-(4-metoxicarbonil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-ftalámico



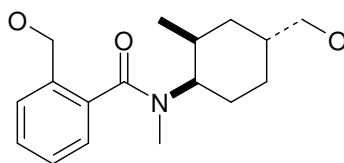
25 Se trató clorhidrato de éster metílico de ácido 3-metil-4-metilamino-ciclohexanocarboxílico (16,8 g, 75,8 mmoles) con diclorometano (175 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (34 ml, 200 mmoles). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo/agua y se añadió una disolución de éster metílico del ácido 2-clorocarbonil-benzoico (18,1 g, 90,9 mmoles) en 75 ml de diclorometano durante 20 min. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 1 h adicional. Se añadió agua, las fases se separaron, la fase orgánica se concentró y el aceite resultante se cromatografió (SiO_2) usando acetato de etilo al 0→60%/heptano dando 22,6 g del compuesto del título. EM-CL $m/z = 347,9$ MH^+ , 2,543 min.

Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido (cis, trans)-*N*-(4-metoxicarbonil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-ftalámico



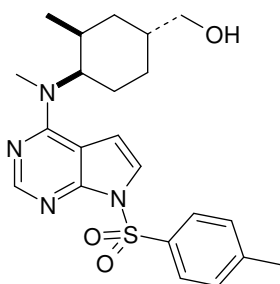
30 Una disolución de éster metílico del ácido (cis, trans)-*N*-(4-metoxicarbonil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-ftalámico (20,0 g, 57,6 mmoles) en metanol (65 ml) se trató con 1,5-diazabicyclo(5,4,0)undec-5-eno (4,0 ml, 26 mmoles). La disolución se fraccionó en 5 partes casi iguales que se calentaron individualmente en tubos sellados usando irradiación de microondas a 95 °C. Después de 6 horas, las mezclas se combinaron, se concentraron, y el aceite resultante se cromatografió (SiO_2) usando acetato de etilo al 0→75%/heptano dando 17,71 g del compuesto del título. EM-CL $m/z = 347,9$ MH^+ , 2,537 min.

Etapa 6: Preparación de (cis, trans)-2-hidroximetil-*N*-(4-hidroximetil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-benzamida



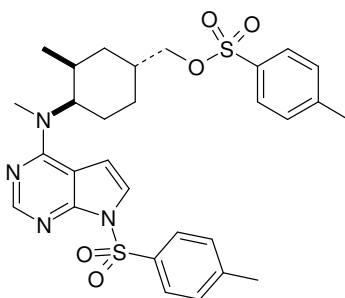
- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido (cis, trans)-*N*-4-metoxicarbonil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-ftalámico (0,540 g, 1,5 mmoles) en 2-propanol (14 ml) y agua (3 ml) se trató con borohidruro de sodio (0,312 g, 5,3 mmoles). Después de 21 horas, se añadió cuidadosamente ácido acético glacial (0,5 ml) y la mezcla resultante se adsorbió sobre SiO₂ y se cromatografió (SiO₂) usando metanol al 0→10%/diclorometano dando 0,384 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 292,0 MH⁺, 1,840 min.

Etapa 7: Preparación de (trans, trans)-3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanol



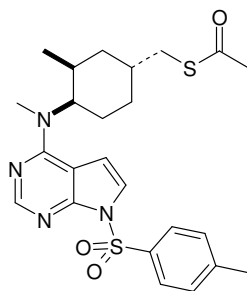
- 10 Una mezcla de (cis, trans)-2-hidroximetil-*N*-(4-hidroximetil-2-metil-ciclohexil)-*N*-metil-benzamida (1,70 g, 5,8 mmoles), en alcohol *n*-butílico (20 ml) se trató con ácido acético glacial (0,1 ml, 1,8 mmoles). La mezcla se calentó usando irradiación de microondas en un tubo sellado a 120 °C. Después de 1 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14 mmoles) y compuesto 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,00 g, 6,5 mmoles). La mezcla se calentó de nuevo usando irradiación de microondas a 120 °C. Después de 8 h, la mezcla se enfrió, se concentró y se cromatografió (SiO₂) usando (metanol al 10% en acetato de etilo) al 10→50%/heptano dando 1,92 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 428,9 MH⁺, 2,569 min.

Etapa 8: Preparación de éster 3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexilmetílico del ácido (trans, trans)-tolueno-4-sulfónico



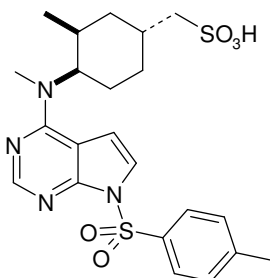
- 20 Se trató una mezcla de (trans, trans)-3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanol (1,92 g, 4,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 13 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,060 g, 0,5 mmoles) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,86 g, 9,5 mmoles). La mezcla se calentó en un baño a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió después usando un baño de hielo/agua y *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 13 mmoles) adicional, 4-dimetilaminopiridina (0,085 g, 0,7 mmoles) y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,86 g, 9,5 mmoles). La mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante la noche.
- 25 Después de 24 horas, la mezcla se concentró y se cromatografió (SiO₂) usando acetato de etilo al 0→75%/heptano dando 1,11 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 582,9 MH⁺, 3,693 min.

Etapa 9: Preparación de éster *S*-(3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexilmetílico) del ácido (trans, trans)-tioacético



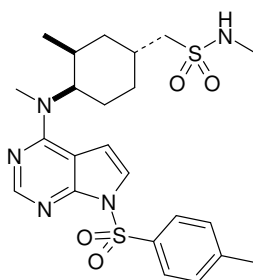
5 Se trató una mezcla de éster 3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexilmetílico del ácido (trans, trans)-tolueno-4-sulfónico (1,10 g, 1,9 mmoles) en sulfóxido de metilo (8 ml) con tioacetato de potasio (0,237 g, 2,1 mmoles). Después de agitar durante la noche, esta disolución se añadió a disolución de NaHCO₃ sat. (15 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con H₂O y se cromatografió (SiO₂) usando acetato de etilo al 0→50%/heptano proporcionando 0,747 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 487,2 MH⁺, 3,778 min.

Etapa 10: Preparación de (trans, trans)-3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanol



10 Se trató una mezcla de éster S-(3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexilmetílico) del ácido (trans, trans)-tioacético (0,740 g, 1,5 mmoles) en ácido fórmico (4 ml) con H₂O₂ al ~30% gota a gota (al 30%, 2,1 mmoles). Después de 1 h, esta mezcla se añadió a una mezcla de metabisulfito de sodio (0,540 g, 2,8 mmoles) en agua (9 ml). El pH de la mezcla resultante se ajustó después a ~5 usando disolución de NaOH al 50% (~5,0 ml). El líquido se decantó y el sólido se cromatografió (SiO₂) usando metanol al 0→15%/diclorometano proporcionando 0,658 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 492,9 MH⁺, 2,029 min.

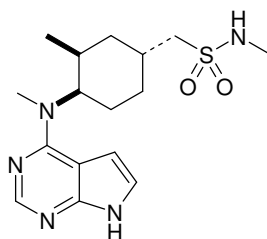
Etapa 11: Preparación de (trans, trans)-N-metil-C-(3-metil-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanosulfonamida



20 Etapa 11a: Se trató una mezcla de ácido (trans, trans)-3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanosulfónico (0,519 g, 1,1 mmoles) en diclorometano (50 ml) con N,N-dimetilformamida (0,1 ml) y cloruro de tionilo (0,30 ml, 4 mmoles). La mezcla se calentó usando un bloque de aluminio de 40 °C. Después de 30 min, la reacción se concentró dando un residuo que se trató con diclorometano, se concentró de nuevo y se secó a alto vacío dando 763 mg de un sólido en bruto que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 11b: Una parte (539 mg) del sólido de la Etapa 11a se trató con cloroformo (10 ml) y se añadió disolución 2,0 M de metilamina en tetrahidrofurano (5,0 ml, 10 mmoles). La mezcla se calentó usando un bloque de aluminio de 40 °C. Después de 1,5 h, la reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se concentró y el residuo resultante se cromatografió (SiO₂) usando acetato de etilo al 0→75%/heptano dando 0,301 g del compuesto del título. EM-CL m/z = 505,9 MH⁺, 2,659 min.

30 Etapa 12: Preparación de (trans, trans)-N-metil-C-(3-metil-4-{metil-[7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanosulfonamida



5 Una mezcla de (trans, trans)-*N*-metil-*C*-(3-metil-4-{metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,295 g, 0,58 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) y metanol (3,5 ml) se trató con LiOH (38,4 mg, 1,6 mmoles) en H₂O (1,0 ml). Después de agitar durante la noche, se añadió 1 gota de ácido acético glacial y la mezcla se concentró. El residuo se cromatografió (SiO₂) usando metanol al 0→15%/acetato de etilo dando un sólido que se filtró a partir de metanol/éster dietílico proporcionando 0,082 g del compuesto del título. EM-CL *m/z* = 352,0 MH⁺, 1,639 min.

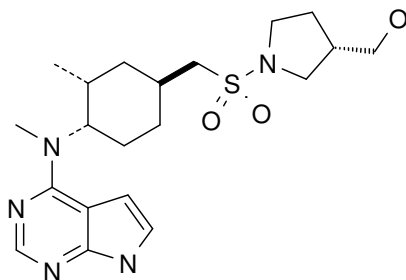
Los isómeros de este material se purificaron usando una columna de Chiralpak AD-H 30 x 250 mm. Elución con 40% de MeOH/60% de CO₂ a 70 ml/min.

10 Los compuestos en la Tabla 3 se sintetizaron según el Procedimiento de síntesis general 3.

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Baja resolución
129		(3R)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)-sulfonil]piperidin-3-ol	422,2
130		{1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)-sulfonil]piperidin-4-il}metanol	436,3
131		(3S)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)-sulfonil]piperidin-3-ol	422,2
132		{(3R)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)-sulfonil]pirrolidin-3-il}metanol	422,2

Ejemplo 133

**((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-3-il)metanol**

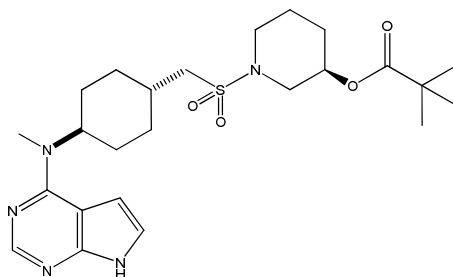
Etapa A: Preparación de cloruro de (3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfonilo

- 5 Una mezcla de ácido (3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (0,400 g, 0,81 mmoles), CH_2Cl_2 (10 ml) y DMF (50 μl) se trató con cloruro de tionilo y se calentó a 40 °C. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió, se trató con tolueno (5 ml) y se concentró. El material resultante se trituró con Et_2O y se secó proporcionando cloruro de (3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfonilo que se usó inmediatamente sin purificación adicional. EM para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (ESI) $(\text{MH})^+$ $m/z = 512$.
- 10 Etapa B: Preparación de ((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanol

- 15 Una mezcla de (S)-pirrolidin-3-ilmetanol (0,150 g, 1,5 mmoles), CHCl_3 (5 ml) y DIEA (0,5 ml, 3 mmoles) se trató con una mezcla de cloruro de (3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfonilo (0,208 g, 0,41 mmoles), CHCl_3 (3,0 ml) y DMF (1,5 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentró y el residuo resultante se cromatografió usando MeOH al 0→8% en CH_2Cl_2 . Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron dando ((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanol (0,126 g (54%)). EM para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (ESI) $(\text{MH})^+$ $m/z = 576$.

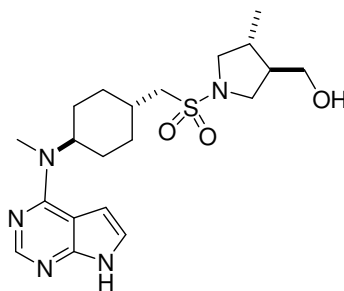
Etapa C: Preparación de ((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanol

- 20 Se agitó durante la noche una mezcla de ((3S)-1-((3-metil-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanol (0,050 g, 0,09 mmoles), LiOH (0,009 g, 0,4 mmoles), MeOH (1,5 ml), THF (1,5 ml) y H_2O (1,0 ml). La mezcla se trató después con 1 gota de AcOH y la mezcla se concentró. La mezcla resultante se purificó usando cromatografía de fase inversa proporcionando el compuesto del título EM para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ (ESI) $(\text{MH})^+$ $m/z = 422$.

25 **Ejemplo 134****Pivalato de *trans*-(R)-1-((4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-3-ilo**

- 30 Una mezcla de *trans*-(R)-1-((4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metilsulfonil)piperidin-3-ol (0,400 g, 0,98 mmoles), DMF (10 ml) y DIEA (0,25 ml, 1,4 mmoles) se trató con cloruro de pivaloilo (0,10 ml, 0,81 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se cromatografió sobre SiO_2 usando MeOH al 0→5% en CH_2Cl_2 . Las fracciones del producto deseado se reunieron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (0,182 g, 38%). EM para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (ESI) $(\text{MH})^+$ $m/z = 492$.

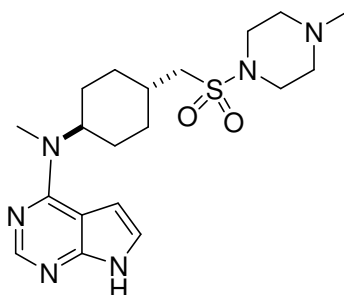
Ejemplo 135



{{(3r,4r)-4-metil-1-[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil]sulfonil]piperidin-3-il}metanol

- 5 Se suspendió ácido ((1r,4r)-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (0,5 g, 1,04 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y *N,N*-dimetilformamida (50 μ l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 $^{\circ}$ C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se añadió diisopropiletamina (5 ml) seguida por una disolución de ((3r,4r)-4-metilpiperolidin-3-il)metanol (241 mg, 2,09 mmoles) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó secuencialmente con agua y éter dietílico. El producto se aisló como un sólido blanco (273 mg, 62%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0,98 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H) 1,22 - 1,33 (m, 2 H) 1,67 (d, *J*=7,32 Hz, 4 H) 1,85 (d, *J*=4,76 Hz, 2 H) 1,88 (sa, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 3 H) 2,81 (t, *J*=9,15 Hz, 1 H) 2,98 (d, *J*=6,22 Hz, 2 H) 3,02 - 3,11 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,42 - 3,49 (m, 2 H) 4,68 (t, *J*=5,12 Hz, 2 H) 6,51 (sa, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 11,58 (sa, 1 H). EM-CL m/z 423,1 (M+H calc. para C₂₀H₃₁N₅O₃S requiere 423). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua 95:5 a 5:95/acetonitrilo, tiempo de retención 1,77 min).

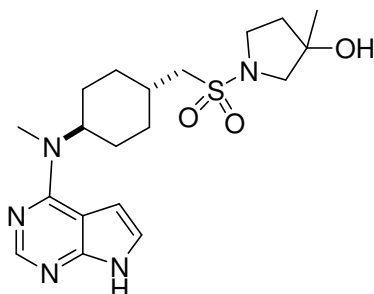
Ejemplo 136



N-metil-N-[[trans-4-[[4-metilpiperazin-1-il]sulfonil]metil]ciclohexil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

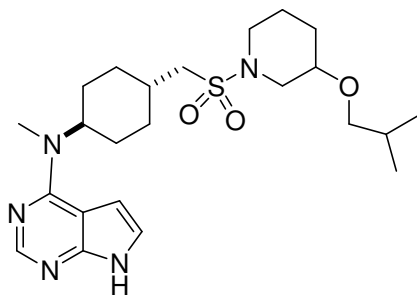
- 25 Se suspendió ácido ((1r,4r)-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (1 g, 2,09 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y *N,N*-dimetilformamida (50 μ l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,75 ml, 10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 $^{\circ}$ C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se añadió trietilamina (0,5 ml) seguida por una disolución de 1-metil-piperazina (0,7 ml, 6,27 mmoles) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (250 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por HPLC de fase inversa prep. Las fracciones combinadas se evaporaron, y el sólido resultante se disolvió en metanol y se filtró después a través de una columna de bicarbonato. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El producto se aisló como un sólido blanco (105 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,12 - 1,41 (m, 2 H) 1,55 - 1,74 (m, 4 H) 1,84 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,45 (dt, *J*=3,76, 1,93 Hz, 3 H) 2,91 (d, *J*=6,45 Hz, 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 7 H) 3,27 (s, 1 H) 4,46 - 4,78 (m, 1 H) 6,47 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 7,06 (d, *J*=3,71 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 11,53 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H).

Ejemplo 137

**3-metil-1-[[trans-4-[[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil]sulfonil]piperidin-3-ol**

Se suspendió ácido ((1*r*,4*r*)-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (1 g, 2,09 mmoles) en una disolución de diclorometano (4 ml) y *N,N'*-dimetilformamida (50 μ l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,75 ml, 10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 2 horas, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). Se añadió trietilamina (5 ml) seguida por una disolución de 2-metilpirrolidin-3-ol (241 mg, 2,09 mmoles) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con secuencialmente con agua y con éter dietílico. El producto se aisló como un sólido blanco (200 mg, 23%). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,21 - 1,29 (m, 5 H) 1,62 - 1,70 (m, 4 H) 1,74 - 1,82 (m, 2 H) 1,83 - 1,87 (m, 1 H) 2,01 (ddd, *J*=10,30, 6,73, 3,30 Hz, 2 H) 2,46 (sa, 3 H) 2,94 (cd, *J*=13,92, 6,05 Hz, 2 H) 3,06 - 3,09 (m, 1 H) 3,10 - 3,15 (m, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 6,48 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,05 - 7,08 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 11,49 (sa, 1 H). EM-CL *m/z* 409,8 (M+H calc. para C₁₉H₂₉N₅O₃S requiere 409). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua/acetonitrilo 95:5 a 5:95, tiempo de retención 1,36 min).

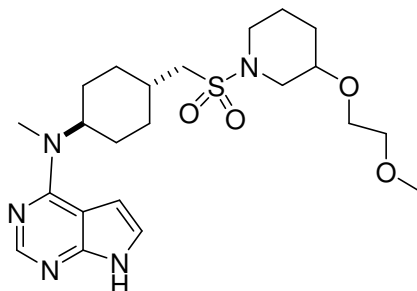
Ejemplo 138

**N-(trans-4-[[3-isobutoxipiperidin-1-il]sulfonil]metil]ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

Se suspendió ácido ((1*r*,4*r*)-4-(metil-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (1 g, 2 mmoles) en una disolución de diclorometano (100 ml) y *N,N'*-dimetilformamida (100 μ l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,73 ml, 8,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (3,7 ml, 20,9 mmoles) seguida por 3-isobutoxipiperidina sólida (657 mg, 4,18 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), metanol (20 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó secuencialmente con agua y hexanos. El producto se aisló como un sólido amarillo claro (831 mg, 90%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0,85 (d, *J*=6,59 Hz, 7 H) 1,25 (d, *J*=4,39 Hz, 1 H) 1,28 (d, *J*=6,95 Hz, 1 H) 1,34 - 1,45 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 6 H) 1,83 (sa, 1 H) 1,87 (sa, 1 H) 2,02 (d, *J*=12,81 Hz, 2 H) 2,86 (dd, *J*=11,53, 7,50 Hz, 1 H) 2,90 - 3,01 (m, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 6 H) 3,44 (dd, *J*=10,98, 2,93 Hz, 1 H) 6,51 (sa, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 11,58 (sa, 1 H). EM-CL *m/z* 464,9 (M+H calc. para C₂₃H₃₇N₅O₃S requiere 463,2). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua/acetonitrilo 95:5 a 5:95, tiempo de retención 2,2 minutos).

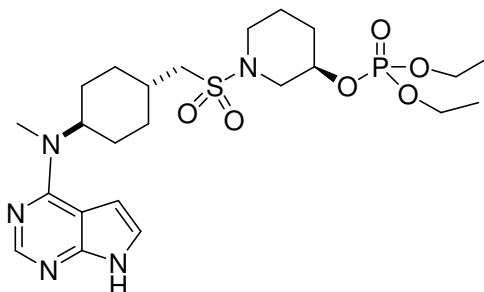
35

Ejemplo 139


N-[trans-4-((3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

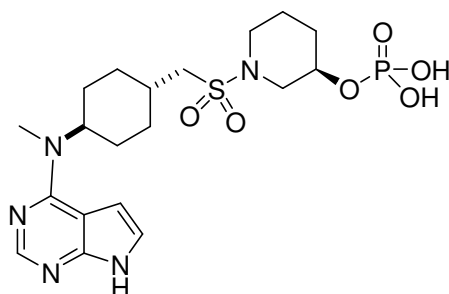
Se suspendió ácido ((1*r*,4*r*)-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metanosulfónico (1 g, 2 mmoles) en una disolución de diclorometano (100 ml) y *N,N'*-dimetilformamida (100 μ l). El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,73 ml, 8,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (3,7 ml, 20,9 mmoles) seguido por 3-(2-metoxietoxi)piperidina (637 mg, 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), metanol (20 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó secuencialmente con agua y hexanos. El producto se aisló como un sólido amarillo claro (735 mg, 75%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,25 (sa, 1 H) 1,25 - 1,33 (m, 2 H) 1,42 (d, $J=6,95$ Hz, 2 H) 1,45 (sa, 1 H) 1,64 - 1,76 (m, 5 H) 1,83 (sa, 1 H) 1,85 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 2,02 (d, $J=10,98$ Hz, 2 H) 2,89 - 3,00 (m, 4 H) 3,15 (s, 3 H) 3,20 - 3,28 (m, 4 H) 3,37 - 3,46 (m, 4 H) 3,51 - 3,60 (m, 2 H) 6,51 (sa, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 11,58 (sa, 1 H). EM-CL m/z 466,3 (M+H calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ requiere 466,2). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua/acetonitrilo 95:5 a 5:95, tiempo de retención 1,5 min).

Ejemplo 140


(3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonyl]piperidin-3-il)-fosfato de dietilo

Se suspendió (3R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonyl]piperidin-3-ol (100 mg, 0,24 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmoles) seguida por clorofosfato de dietilo (0,036 ml, 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió metanol (1 ml) al matraz y la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (100 mg, 75%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,19 (t, $J=6,95$ Hz, 6 H) 1,23 - 1,29 (m, 3 H) 1,40 - 1,49 (m, 1 H) 1,64 - 1,76 (m, 5 H) 1,80 (d, $J=12,81$ Hz, 1 H) 1,87 (d, $J=3,66$ Hz, 1 H) 2,02 (d, $J=10,98$ Hz, 2 H) 2,58 (dd, $J=10,98, 8,42$ Hz, 1 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,15 (s, 3 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 4,05 - 4,12 (m, 2 H) 4,14 - 4,21 (m, 2 H) 5,00 (d, $J=4,03$ Hz, 1 H) 6,79 (sa, 1 H) 7,27 (dd, $J=3,66, 2,20$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H). EM-CL m/z 544,8 (M+H calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_6\text{PS}$ requiere 543,2). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua/acetonitrilo 95:5 a 5:95, tiempo de retención 1,81 min).

Ejemplo 141



Dihidrogenofosfato de (3R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3-ilo

- 5 Se suspendió (3R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]sulfonil]piperidin-3-ol (100 mg, 0,24 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmoles) seguida por clorofosfato de dietilo (0,036 ml, 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió metanol (1 ml) al matraz y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió bromotrimetilsilano (2 ml, 14,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa. (2 mg, 5%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,28 (sa, 1 H) 1,50 (sa, 1 H) 1,63 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 2,02 (d, *J*=10,98 Hz, 1 H) 2,83 (s, 1 H) 2,94 (td, *J*=14,46, 6,59 Hz, 2 H) 3,14 (s, 2 H) 3,47 (sa, 9 H) 3,52 (sa, 11 H) 6,51 (sa, 1 H) 7,09 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H). EM-CL *m/z* 488,8 (M+H calc. para C₁₉H₃₀N₅O₆PS requiere 487,5). EM-CL (columna de C-18, cromatografía de 5 minutos de elución en gradiente, agua/acetronitrilo 95:5 a 5:95, tiempo de retención 1,23 min).

15 **Evaluación biológica**

Ensayo enzimático de JAK

Materiales

- JAK1 (número de catálogo PV4775), JAK2 (número de catálogo PV4210) y JAK3 (número de catálogo PV3855) recombinantes se adquirieron de (Invitrogen Corporation, Madison, WI). Tyk2 (His-Tyk2 (888-1182, C936S, C1142S)) usada en este estudio se expresó y se purificó en Pfizer Laboratories. La adenosina-5'-trifosfato (ATP) se obtuvo de (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO). El péptido JAKtido (secuencia peptídica, FITC-KGGEEEEEFELVKK) usado para los ensayos de JAK2 y JAK3 y el péptido IRS-1 (secuencia peptídica, 5-FAM-KKSRGDYMTMQIG) usado para los ensayos de JAK1 y Tyk2 se adquirieron de (American Peptide Company, Sunnyvale, CA). El Reactivo de revestimiento 3 se adquirió de (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA).

25 **Procedimientos**

- Se uso un ensayo de cambio de movilidad peptídica para cuantificar la fosforilación del JAKtido (JAK2 y JAK3) o del péptido IRS-1 (JAK1 y Tyk2). Se llevaron a cabo reacciones en una placa de 384 pocillos (Matrical MP-101) en un volumen total de 10 l. Las mezclas de reacción contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,01% (BSA), Tween-20 al 0,0005%, ATP (4 M para JAK2 y JAK3, 40 M para JAK1 y 7 M para Tyk2)), DMSO al 2% y sustrato peptídico 1 M (JAKtido para JAK2 y JAK3 y péptido IRS-1 para JAK1 y Tyk2). Se diluyeron compuestos de forma seriada en sulfóxido de dimetilo al 100% y se probaron en una respuesta a 11 dosis puntuales por duplicado o por cuadruplicado (se añadieron 200 nl de compuesto/DMSO por 10 l de reacción). Las reacciones se iniciaron por la adición de enzima a la concentración final de JAK2 2 nM, JAK3 1 nM, Tyk2 12 nM o JAK1 20 nM. El ensayo se hizo funcionar durante 240 minutos para JAK1, 150 minutos para JAK2, 90 minutos para JAK3 y 70 minutos para Tyk2. Los ensayos se detuvieron a los tiempos especificados con 2 ul de HEPES 140 mM, EDTA 22,5 mM y Reactivo de revestimiento 3 al 0,15%. Las placas se situaron en un instrumento LabChip 3000 (LC3000) de (Caliper Life Sciences) para medir la formación de péptido fosforilado. Se analizaron los datos usando el software Hits Well Analyzer de (Caliper Life Sciences) para obtener la cantidad de producto formado.

- Los datos se importaron después en una aplicación interna donde cada punto temporal se expresa como % de inhibición basado en controles no inhibidos y sin enzima. Los datos de respuesta a dosis se ajustan después usando una ecuación logística de 4 parámetros (Ecuación 1) para determinar una CI₅₀.

Ecuación 1:

$$y = \frac{\text{máx} - \text{mín}}{1 + \left(\frac{x}{\text{Cl}_{50}}\right)^s} + \text{mín}$$

Donde máx es el valor no inhibido ajustado, mín es el valor con inhibición completa ajustado y s es el factor de pendiente.

Usando este protocolo se generaron los siguientes resultados:

Ejemplo	JAK3:Cl ₅₀ (nM)	JAK2:Cl ₅₀ (nM)	JAK1:Cl ₅₀ (nM)
1	163	18,1	5,84
2	453	43,8	11
3	31,7	4,09	1,2
4	846	71,7	44,6
5	339	21,9	7,07
6	604	54,3	7,25
7	173	18,3	2,96
8	3280	125	14,8
9	342	34,2	9,18
10	234	26,2	5,3
11	2270	97,5	42,3
12	119	11,8	4,28
13	275	32	6,99
14	169	16,2	5,41
15	10000	32	5,91
16	74,3	7,71	2,13
17	745	54,7	6,06
18	210	19,5	9,75
19	492	46,8	14,8
20	190	15,2	1,66
21	592	33	11,3
22	138	32,5	11,5
23	243	42,1	7,74
24	37,4	7,42	5,03
25	335	44,7	13,3
26	230	48,4	1,44
27	1190	62,5	11,1

(continuación)

Ejemplo	JAK3:Cl₅₀ (nM)	JAK2:Cl₅₀ (nM)	JAK1:Cl₅₀ (nM)
28	249	16,8	6,31
29	151	15	5,22
30	112	8,36	3,06
31	200	14,4	2,88
32	355	27,3	3,76
33	275	32,2	10,4
34	217	16,7	7,35
35	447	52,6	11,1
36	123	18,7	5,35
38	1920	126	11,4
39	393	75,4	23,4
40	105	8,04	1,44
41	634	107	22,1
42	431	66,9	16,5
43	434	71	12,8
44	353	61,1	8,01
45	39,6	8,97	1,59
46	167	17,7	5,98
47	397	68,4	13,5
48	753	84,9	22,7
49	491	88,6	11,7
50	581	65,8	8,33
51	781	85,1	16,4
52	1240	115	22,6
53	673	90,6	22,8
54	377	44,9	22
55	681	84,8	20,1
56	170	59,8	4,07
57	453	50,8	7,7
58	175	18	3,2
59	222	20,6	6,45
60	203	23,7	1,7

(continuación)

Ejemplo	JAK3:Cl₅₀ (nM)	JAK2:Cl₅₀ (nM)	JAK1:Cl₅₀ (nM)
61	851	72,2	10,8
62	233	20,1	2,4
63	554	50,7	8,88
64	263	32,1	2,71
65	431	40,9	7,6
66	128	22	3,1
67	573	92,2	20,6
68	468	41,8	11,9
69	370	56,2	9,55
70	319	36,4	20,8
71	80,8	8,54	2,52
72	173	39,6	5,92
73	138	22,5	1,69
74	495	55,2	17,3
75	399	62,2	19,1
76	125	27,2	2,98
77	644	50,2	10,1
78	275	34,3	13,8
79	580	55,6	14,4
80	205	18,5	3,03
81	90,6	24,8	2,78
82	146	17,4	7,34
83	133	16,7	4,79
84	132	26,2	3,12
85	286	46,2	10,5
86	457	42,8	6,47
87	55,7	5,72	3,27
88	413	23,4	6,73
89	96,6	17,5	4,45
90	82,3	9,3	1,8
91	76,6	10,8	1,92
92	488	81	6,91

ES 2 426 407 T3

(continuación)

Ejemplo	JAK3:Cl₅₀ (nM)	JAK2:Cl₅₀ (nM)	JAK1:Cl₅₀ (nM)
93	286	37,4	5,5
94	678	63,6	17,5
95	612	45,8	12,5
96	462	32,1	19,3
97	85,6	13,1	1,36
98	386	29,6	4,37
99	322	39,2	8,34
100	414	40,7	6,89
101	584	35,9	4,86
102	283	28,6	19,9
103	294	35,8	10,6
104	721	65,4	18
105	755	90,4	17,8
106	322	24,3	3,6
107	36,3	6,22	2,54
108	813	40,6	4,73
109	289	39,4	14,3
110	294	22,6	16,4
111	346	35,6	22,7
112	143	20	12,5
113	111	9,99	1,55
114	63	9,2	3,05
115	303	34,4	10,7
116	298	49,9	10,7
117	382	32,4	11
118	255	50,8	16,7
119	88,9	13,7	6,48
120	208	22,3	8,43
121	595	43,1	10,4
122	271	17,6	12,1
123	323	49,8	13,7
124	122	29,5	8,8

(continuación)

Ejemplo	JAK3:CI ₅₀ (nM)	JAK2:CI ₅₀ (nM)	JAK1:CI ₅₀ (nM)
125	1490	59,3	14,4
126	587	44,6	19,4
127	1000	62,5	14,4
129	19,4	6,89	1,7
130	42,9	32,5	7,41
131	32,5	12	5,28
132	51,2	17,8	6,5
133	0,0421	0,0199	0,00508
134	3,89	0,129	0,0227
135	0,198	0,0165	0,00199
136	1,29	0,109	0,0245
137	0,302	0,0366	0,00777
138	0,132	0,00767	0,00133
139	0,0368	0,00405	0,00125
140	1,8	0,116	0,0235
141	0,768	0,106	0,0263

Modelo de artritis inducida por colágeno de ratón

5 Se obtienen de Harlan Laboratories (Indianápolis, IN) ratones DBA/1 macho, de 8-10 semanas de edad (18-22 g) y se les proporciona comida y agua a voluntad. Los ratones se inmunizan subcutáneamente con 50 g de colágeno de tipo II de pollo (Dr. Marie Griffiths, Universidad de Utah) emulsionado en adyuvante completo de Freund (Sigma, St. Louis, MO) y se refuerzan 21 días después con 50 g del mismo antígeno en adyuvante incompleto de Freund (Sigma). El compuesto se resuspende en metilcelulosa al 0,5%/Tween-20 (Sigma) al 0,025% que contiene ácido cítrico monohidratado 50 mM, pH 3 (Fisher Scientific; Pittsburgh, PA). Se administra a los ratones vehículo o dosis variables del compuesto por sonda nasogástrica oral y la enfermedad se controla diariamente comenzando en el día 35 tras la inmunización. La gravedad se puntúa en una escala de 0-3 en cada pata (puntuación máxima de 12/ratón), donde 0 = ningún síntoma, 1 = enrojecimiento o hinchazón de dedos de la pata, 2 = hinchazón macroscópica o deformidad de la pata entera, 3 = anquilosis de la articulación, y se expresa como la puntuación de gravedad promedio para cada grupo de tratamiento. El área bajo la curva (ABC) a partir de un curso temporal de la gravedad de la enfermedad se calcula para cada dosis de compuesto y el porcentaje de actividad de control se usa como una medida de eficacia.

15 Según se usa en el presente documento, la referencia a “un” o “una” significa “uno o más”. Por todo el documento, el plural y el singular se tratarían como intercambiables, aparte de la indicación de número.

20 Como se entenderá por un experto en la técnica, para todos y cada uno de los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos descritos en el presente documento también engloban todos y cada uno de los subintervalos y combinaciones de subintervalos posibles de los mismos, así como los valores individuales que constituyen el intervalo, particularmente valores de números enteros. Cualquier intervalo enumerado puede reconocerse fácilmente como que describe y permite suficientemente que el mismo intervalo se desglose en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como un ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en el presente documento puede desglosarse fácilmente en una fracción inferior a un tercio, un tercio medio y una fracción superior a un tercio, etc. Por ejemplo, el intervalo C₁-C₆ incluye los subintervalos C₂-C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₄-C₆, etc., así como C₁ (metilo), C₂ (etilo), C₃ (propilo), C₄ (butilo), C₅ (pentilo) y C₆ (hexilo) individualmente. Según se entenderá por un experto en la técnica, todo lenguaje tal como “hasta”, “al menos”, “mayor que”, “menor que”, “más que”, “o más” y similares incluyen el número enumerado y se refiere a intervalos en los que puede desglosarse subsiguientemente en subintervalos como se discute anteriormente. De la misma manera, todas las proporciones descritas en el presente documento incluyen todas las subproporciones que caen dentro de la proporción más amplia.

5 Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que donde los miembros están agrupados conjuntamente en una manera común, tal como en un grupo de Markush, la presente invención engloba no sólo el grupo completo enumerado como un todo, sino también cada miembro del grupo individualmente y todos los subgrupos posibles del grupo principal. Adicionalmente, para todos los propósitos, la presente invención engloba no sólo el grupo principal, sino también el grupo principal ausentes uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también prevé la exclusión explícita de uno o más de cualesquiera de los miembros del grupo en la invención reivindicada.

10 Como se entenderá por el experto, todos los números, incluyendo aquellos que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción y así sucesivamente, son aproximaciones y se entienden como que pueden modificarse en todos los casos por el término "aproximadamente". Estos valores pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para obtenerse por aquellos expertos en la técnica utilizando las presentes enseñanzas de la presente invención. Se entiende también que tales valores contienen inherentemente variabilidad que resulta necesariamente de las desviaciones estándar encontradas en sus medidas de prueba respectivas.

15 La descripción detallada anterior de realizaciones se desea sólo para poner al tanto a otros expertos en la técnica de la invención, sus principios y su aplicación práctica de tal forma que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según se pueda adecuar mejor a los requerimientos de un uso particular. Esta invención, por lo tanto, no está limitada por las realizaciones anteriores, y puede modificarse de formas diversas.

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Pfizer Inc.

Promo, Michele A.

Xie, Jin

Acker, Brad

Hartmann, Susan

Wolfson, Serge G.

25 <120> Huang, Horng-Chih

Jacobsen, Eric J.

<120> Compuestos de pirrolo[2,3-D]pirimidina

30 <130> PC033717

<140> 61/252039

<141> 15-10-2009

35 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

40 <211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético FITC

<400> 1

5

Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético 5-FAM

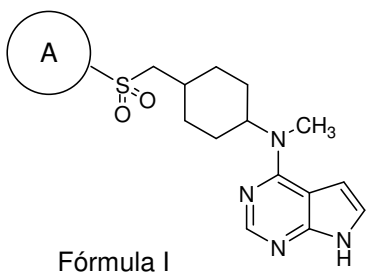
<400> 2

15

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 en la que el anillo A es heterociclilo;

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carboxi, ciano, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo (C₁-C₈), -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, arilo, heterociclilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³², -N(R³³)C(O)R³⁴ y -N(R³⁵)S(O)₂R³⁶;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

15 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, alquilaminocarbonil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), heterociclilcarbonilalquilo (C₁-C₆) y aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ y R³⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y arilalcoxi (C₁-C₆);

20 R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo; y

25 R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

en los que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

30 en los que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₈)aminocarbonilo y alqui(C₁-C₆)sulfonil -alquilo (C₁-C₆).

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 2, en el que el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo y piperazinilo sustituidos;

35 en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, ciano, oxo, flúor, alquilo (C₁-C₈), fenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, fenilo, piridinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³² y -N(R³³)C(O)R³⁴;

40

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

5 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi, trifluorometilo, metoxi y fenilmetoxi;

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo, feniletilo y ciclopropilmetilo;

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, piridinilmetilo y ciclopropilmetilo;

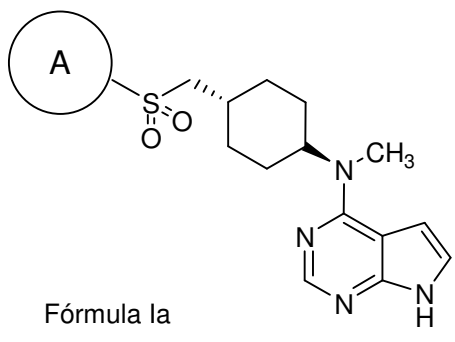
10 R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;

en el que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano y metoxi,

15 en el que isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperazinilo y piridazinilo, siempre que estén presentes en los sustituyentes en el anillo A, los sustituyentes R²³ y los sustituyentes R²⁹, están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, metilo, etilo, metilsulfonilmetilo y ciclopropilaminocarbonilo.

4. Un compuesto de fórmula la



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que el anillo A está seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo y piperazinilo;

25 en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carboxi, ciano, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo (C₁-C₈), -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, arilo, heterociclilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³², -N(R³³)C(O)R³⁴ y -N(R³⁵)S(O)₂R³⁶;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

30 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, alquilamino (C₁-C₆), carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), heterociclilcarbonilalquilo (C₁-C₆) y aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ y R³⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

35 R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y arilalcoxi (C₁-C₆);

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclilalquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);

- 5 en el que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

en el que heterociclilo, siempre que esté presente en los sustituyentes del anillo A, los sustituyentes R²³ y los sustituyentes R²⁹, están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₈) aminocarbonilo y alquil(C₁-C₆)sulfonil -alquilo (C₁-C₆).

- 10 5. El compuesto o sal de la reivindicación 4,

en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, ciano, oxo, flúor, alquilo (C₁-C₈), fenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -N(R¹⁸)S(O)₂R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, fenilo, piridinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -OC(O)R²⁴, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SR²⁹, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³² y -N(R³³)C(O)R³⁴;

- 15

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

n es uno o dos;

- 20 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, aminocarbonilmetilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi, trifluorometilo, metoxi y fenilmetoxi;

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, bencilo, feniletilo y ciclopropilmetilo;

- 25 R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, piridinilmetilo y ciclopropilmetilo;

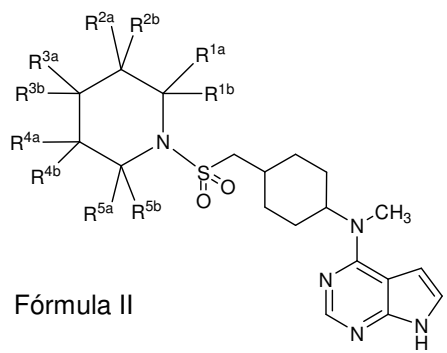
R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo; y

R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;

en el que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano y metoxi,

- 30 en el que isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperazinilo y piridazinilo, siempre que estén presentes en los sustituyentes del anillo A, los sustituyentes R²³ y los sustituyentes R²⁹, están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, ciano, metilo, etilo, metilsulfonilmetilo y ciclopropilaminocarbonilo.

6. Un compuesto de fórmula II:



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste

en hidrógeno, carboxi, ciano, halo, alquilo (C₁-C₈), arilo, heterociclilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷ y -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, heterociclilo, -OR²³, -NR²⁵R²⁶, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SO₂R³⁰ y -SO₂NR³¹R³²;

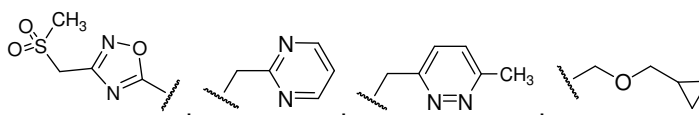
- 5 R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);
n es uno o dos;
R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) y aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);
R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹ y R³² están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y arilalcoxi (C₁-C₆);
R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆); y
R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆);
en el que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- 15 en el que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)sulfonil- alquilo (C₁-C₆).
7. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, carboxi, ciano, alquilo (C₁-C₈), fenilo, oxadiazolilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷ y -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹; en los que el alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -C(O)NR²⁷R²⁸, -SO₂R³⁰, -SO₂NR³¹R³² y -N(R³³)C(O)R³⁴;
- 20 R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y etoxi;
n es uno o dos;
- 25 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo y aminocarbonilmetilo;
R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;
R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y fenilmetoxi;
R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo y fenilo; y
- 30 R³⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo y ciclopropilmetilo;
en el que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
en el que oxazolilo o piridazinilo, siempre que estén presentes, están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y metilsulfonilmetilo.
8. El compuesto o sal de la reivindicación 7, en el que
- 35 R^{1a}, R^{1b}, R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;
R^{2a} y R^{2b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, etilo, metoxi y benciloxicarbonilamino;
- 40 R^{3a} y R^{3b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, metilo, etilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, fenilo, metilsulfonilmetiloxadiazolilo, pirimidinilmetilo, metilpiridazinilo, ciclopropilmetoximetilo y ciclopropilmetilsulfonilmetilo; y
- 45 R^{4a} y R^{4b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carboxi, flúor, trifluorometilo, ciano, metilo, etoxi, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminosulfonilmetilo, propilsulfonilmetilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetoxi, aminosulfonilmetilo, metiloxadiazolilo, piridinilmetilo, pirrolidinilmetilo y fluorofenoximetilo.

9. El compuesto o sal de la reivindicación 8, en el que

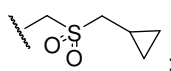
R^{1a} , R^{1b} , R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, etilo, metoxi y benciloxicarbonilamino;

5 R^{3a} y R^{3b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, metilo, etilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, fenilo,

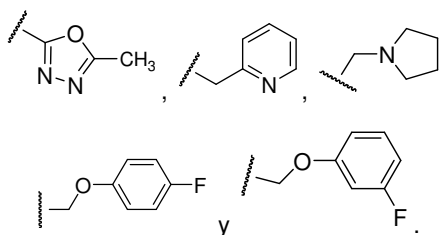


y



10 y

R^{4a} y R^{4b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, flúor, trifluorometilo, ciano, metilo, etoxi, metilcarbonilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, metilsulfonilmetilo, dimetilaminosulfonilmetilo, propilsulfonilmetilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetoxi, aminosulfonilmetilo,



15

10. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} y R^{5b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_8), $-OP(O)(R^{10})_n$, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{12}$ y $-C(O)NR^{14}R^{15}$; en los que el alquilo (C_1 - C_8) está opcionalmente sustituido con $-OR^{23}$,

20 R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C_1 - C_6);

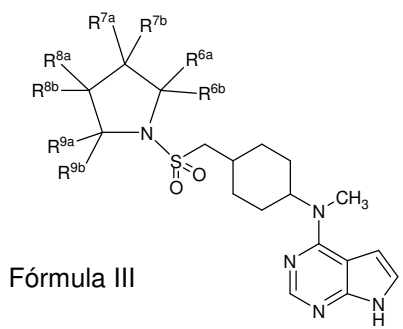
n es uno o dos;

R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6) y alcoxi (C_1 - C_6);

R^{12} , R^{14} y R^{15} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6);

R^{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6).

25 11. Un compuesto de fórmula III



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,

ciano, halo, alquilo (C₁-C₆), arilo, heterociclilo, -OP(O)(R¹⁰)_n, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, arilo, heterociclilo, -OR²³, -NR²⁵R²⁶ y -SR²⁹;

R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₆);

5 n es uno o dos;

R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)aminocarbonil- alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)carbonil- alquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y heterociclicarbonilalquilo (C₁-C₆);

10 R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁵ y R²⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆);

R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y arilalquilo (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo y heterociclic-alquilo (C₁-C₆); y

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y heterociclilo;

15 en el que arilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alcoxi (C₁-C₆) y ciano;

en el que heterociclilo, siempre que esté presente, está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) y oxo.

12. El compuesto o sal de la reivindicación 11, en el que

20 R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, alquilo (C₁-C₆), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, -OR¹¹, -OC(O)R¹², -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶R¹⁷, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁹, -SO₂R²⁰ y -SO₂NR²¹R²²; en los que el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, fenilo, isoxazolilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, -OR²³, -NR²⁵R²⁶ y -SR²⁹;

25 R¹¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, terc-butilo, isopropilo, etoxietilo, dimetilaminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo, fenilo y pirrolidinilcarbonilmetilo;

R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²², R²⁵ y R²⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, terc-butoxi y trifluorometilo;

30 R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, bencilo y feniletilo;

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y piridinilmetilo; y

R²⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y piridinilo;

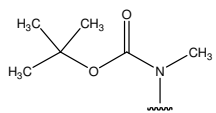
en el que fenilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor y metoxi,

35 en el que isoxazolilo, piridinilo o piperazinilo, siempre que estén presentes, están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, metilo y etilo.

13. El compuesto o sal de la reivindicación 12, en el que

R^{6a}, R^{6b} y R^{9b} son hidrógeno;

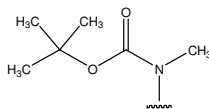
40 R^{7a} y R^{7b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, metoxi, metoximetilo, hidroximetilo, fenilo, piridinilo y



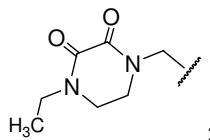
R^{8a} y R^{8b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, amino,

aminocarbonilo, etilaminoetilo, etoxietoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, dietilaminocarbonilmetoxi, metilaminosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilcarbonilamino, hidroximetilo, cianometilo, fenilo, bencilo, fluorofenilo, pirimidinilo, piridinilo, metilisoxazoliletilo, pirazolilmetilo, pirimidinilmetilo, bencilsulfonilo, bencilmethylsulfonilo, metoxibencilsulfonilo, piridinilmetilo, fluorofenoximetilo, cianofenoxi, piridinilmetoximetilo, etilpiridinilmetoximetilo, pirrolidinilcarbonilmetoxi,

5



y



y

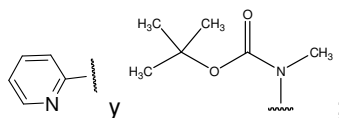
10 R^{9a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoximetilo, hidroximetilo, metilpiridinilo y pirrolidinilo.

14. El compuesto o sal de la reivindicación 13, en el que

R^{6a} , R^{6b} y R^{9b} son hidrógeno;

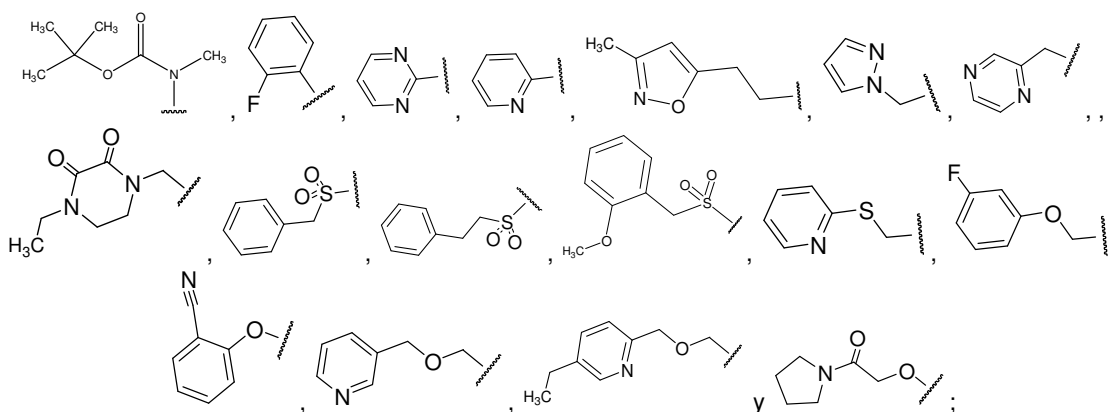
R^{7a} y R^{7b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, metilo, metoxi, metoximetilo, hidroximetilo, fenilo,

15



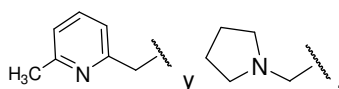
R^{8a} y R^{8b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, etilaminoetilo, etoxietoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, dietilaminocarbonilmetoxi, metilaminosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilcarbonilamino, hidroximetilo, cianometilo, fenilo, bencilo,

20



y

R^{9a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoximetilo, hidroximetilo,



25

15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_8), $-OR^{11}$ y $-N(R^{18})C(O)R^{19}$, en los que el alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con $-OR^{23}$;

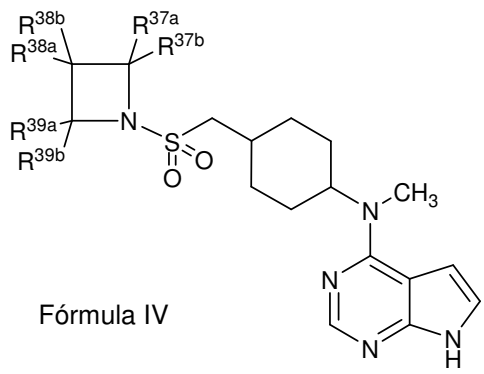
R^{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6);

R¹⁸ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R²³ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

16. Un compuesto de fórmula IV



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{37a}, R^{37b}, R^{38a}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, heterociclilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)sulfonilo, arilsulfonilo y alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino.

17. El compuesto o sal de la reivindicación 16, en el que

10 R^{37a}, R^{37b}, R^{38a}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, ciclopropilmetilsulfonilo, fenilsulfonilo y metoxicarbonilamino.

18. El compuesto o sal de la reivindicación 17, en el que

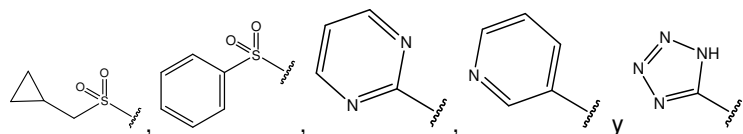
R^{37a}, R^{37b}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} son hidrógeno; y

15 R^{38a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxicarbonilamino, ciclopropilmetilsulfonilo, fenilsulfonilo, pirimidinilo, piridinilo y tetrazolilo.

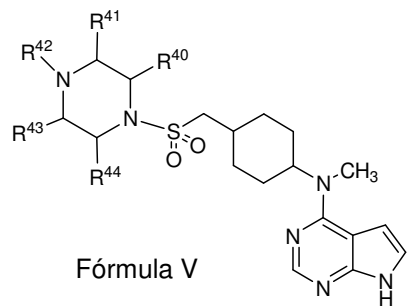
19. El compuesto o sal de la reivindicación 18, en el que

R^{37a}, R^{37b}, R^{38b}, R^{39a} y R^{39b} son hidrógeno; y

R^{38a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxicarbonilamino,



20 20. Un compuesto de fórmula V



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₈); y

en el que heterocicilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquil(C₃-C₈)aminocarbonilo.

21. El compuesto o sal de la reivindicación 20,

5 en el que R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, piridinilo y piridinilmetilo; y

en el que piridinilo, siempre que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, metilo y ciclopropilaminocarbonilo.

22. El compuesto o sal de la reivindicación 21, en el que

R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴³ son hidrógeno;

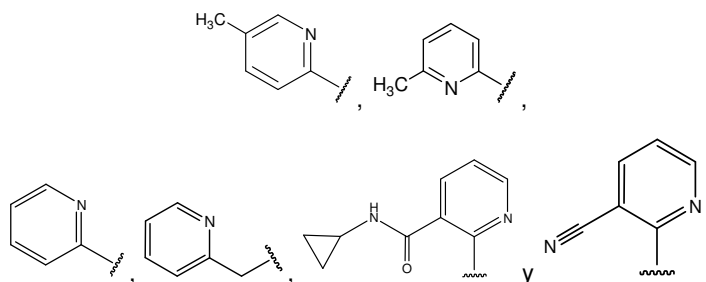
10 R⁴² está seleccionado del grupo que consiste en metilo, piridinilo, piridinilmetilo, metilpiridinilo, cianopiridinilo y ciclopropilaminocarbonilpiridinilo; y

R⁴⁴ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

23. El compuesto o sal de la reivindicación 22, en el que

R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴³ son hidrógeno;

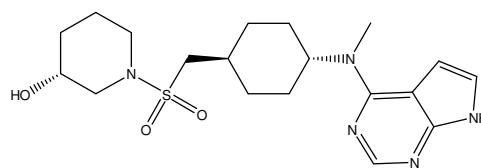
15 R⁴² está seleccionado del grupo que consiste en metilo,



y

R⁴⁴ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

20 24. Un compuesto que tiene la estructura:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

25 N-(trans-4-[(3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl]metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;

1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil]-sulfonyl]piperidin-3-ol;

(3R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl]piperidin-3-ol;

(3R)-1-[(1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonyl]piperidin-3-ol;

pivalato de *trans*-(R)-1-((4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metilsulfonyl)piperidin-3-ilo;

(3S)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)-metil)sulfonyl]piperidin-3-ol;

30 (3R)-1-[(trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonyl]piperidin-3-il-fosfato de dietilo;

N-[trans-4-(((3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)sulfonyl)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;

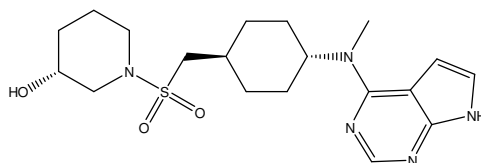
N-(trans-4-(((3-isobutoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(((3-etoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 {1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-sulfonil]piperidin-3-il)metanol;
 N-[trans-4-(((4-(2-metoximetil)piperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5 (1-((trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metilsulfonil)piperidin-4-il)metanol;
 (3S)-1-(((1S,3R,4S)-3-metil-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3-ol;
 (3R,4R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]-metil)sulfonil]piperidin-3,4-diol;
 1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-sulfonil]piperidin-4-ol;
 (3R,4S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-3,4-diol;
 10 4-(2-metoxietil)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]piperidin-4-carboxamida;
 N-(trans-4-(((4-metoxipiperidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 (R)-1-(trans-4-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metilsulfonil]-pirrolidin-3-ol;
 {(3*r*,4*r*)-4-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidin-3-il)metanol;
 15 {(3R,4R)-4-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil)metil)sulfonil]pirrolidin-3-il)metanol;
 3-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]-metil)sulfonil]pirrolidin-3-ol;
 (3R,4S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]-metil)sulfonil]pirrolidina-3,4-diol;
 N-[trans-4-(((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 20 ((3S)-1-(3-metil-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-metilsulfonil]pirrolidin-3-il)metanol;
 (3R,4R)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]metil)sulfonil]pirrolidina-3,4-diol;
 N-[trans-4-(((2R)-3-(2-etoxietoxi)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-metil-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]-metil)sulfonil]piperidin-3-ol;
 25 {(3S)-1-(((trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]metil)-sulfonil]pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo;
 N-[trans-4-(((3R,4R)-3,4-difluorpirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-[trans-4-(((3-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; y
 N-[trans-4-(((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)metil)ciclohexil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la estructura:



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso como medicamento.

30. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en terapia en combinación con otro agente terapéutico.

5 31. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento de una afección mediada por quinasa de Janus, opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico.

32. Una composición farmacéutica según la reivindicación 26 ó 27 que comprende un agente terapéutico adicional.

10 33. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico, para su uso en una afección seleccionada de entre enfermedad de Alzheimer, artritis, trastornos tiroideos autoinmunes, cáncer, diabetes, leucemia, leucemia prolinfocítica de los linfocitos T, linfoma, trastornos de mieloproliferación, lupus, mieloma múltiple, esclerosis múltiple, osteoartritis, septicemia, artritis psoriásica, cáncer de próstata, enfermedad autoinmune de linfocitos T, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de aloinjerto crónico y agudo, trasplante de médula ósea, apoplejía, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia, bronquitis, enfermedades virales, diabetes de tipo I, complicaciones de diabetes, asma, enfermedad de Crohn, xeroftalmía, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.