

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 967**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10807506 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2513114**

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

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287924 P

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

21.05.2014

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**XIE, JIN;
PROMO, MICHELE ANN;
JACOBSEN, ERIC JON;
HUANG, HORNG-CHIH y
MADDUX, TODD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 461 967 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 y análogos farmacéuticamente activos de pirrolo[2,3-d]pirimidina. Dichos compuestos son útiles para la inhibición de las cinasas Janus (JAK). La presente invención también está dirigida a composiciones que comprenden procedimientos para la fabricación de dichos compuestos, y procedimientos para el tratamiento y la prevención de afecciones mediadas por las JAK.

Antecedentes de la invención

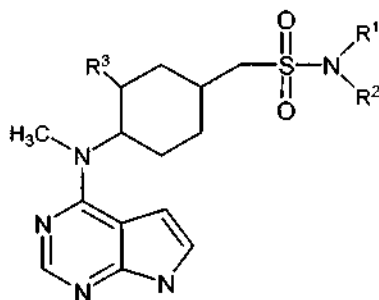
10 Las cinasas de proteínas son unas familias de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas, clasificadas ampliamente en cinasas de tirosina y de serina / treonina. Una actividad de cinasa inapropiada, surgida de una mutación, de una sobreexpresión o de una regulación, disregulación o desregulación inapropiada, así como de una sobre o una subproducción de factores de crecimiento o de citocinas, se ha implicado en muchas enfermedades que incluyen, pero no se limitan 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 la enfermedad de Alzheimer. Una actividad de cinasa inapropiada desencadena varias respuesta celulares biológicas relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la apoptosis, la mitogénesis, el control del ciclo celular y la movilidad celular, implicadas en las anteriormente mencionadas enfermedades y relacionadas.

20 Por lo tanto, las cinasas de proteínas han aparecido como una clase importante de enzimas como objetivos para una intervención terapéutica. En particular, la familia de cinasas JAK de proteína tirosina celulares (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) juegan un papel fundamental en la 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 las JAK, que después fosforilan el receptor de citocinas, creando así sitios de anclaje para las moléculas de señalización, notablemente miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que finalmente conducen a la expresión génica. Se conocen numerosas citocinas que activan la familia JAK. Estas citocinas incluyen la familia del IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de la gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1 / BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), la familia gammaC (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), la familia de la IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), la familia de cadena individual (EPO, GH, PRL, TPO), las cinasas de tirosina de receptores (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), y de receptores acoplados a proteínas G (AT1). El documento WO 2008/090181 y el documento WO 2007/041130 desvelan derivados de purina para la inhibición de las cinasas Janus.

Permanece la necesidad de compuestos alternativos que inhiban eficazmente las enzimas JAK, incluyendo la JAK1, la JAK2, la JAK3 y/o la Tyk2.

Sumario de la invención

35 La presente invención está dirigida, en parte, a compuestos que genéricamente están comprendidos en la estructura de Fórmula I:



Fórmula I

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que:

40 R^1 está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6); y

cuando R^1 es hidrógeno, entonces R^2 está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C_5-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_5-C_6), alqueno (C_1-C_6), haloalqueno (C_1-C_6), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo y heterocicilalquilo (C_1-C_6); cuando R^1 es alquilo (C_1-C_6), entonces R^2 está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), haloalquilo

(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo y heterocicilalquilo (C₁-C₆); en la que cicloalquilo (C₃-C₆), dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆), aminosulfonilo y alquilaminosulfonilo (C₁-C₆); en la que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), (C₁-C₆), amino y alquilamino (C₁-C₆); y alcóxi en la que el alquilo (C₁-C₆) en el fenilalquilo (C₁-C₆) y el heterocicilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

Descripción detallada

La invención se comprenderá con más atención a partir de la siguiente descripción, proporcionada únicamente a modo de ejemplo. La presente invención está dirigida a una clase de compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de las JAK. Aunque la presente invención no está tan limitada, se conseguirá una apreciación de los varios aspectos de la invención a través del siguiente análisis y de los ejemplos proporcionados a continuación.

Definiciones

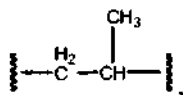
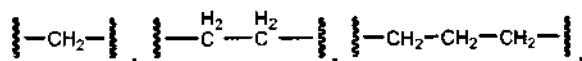
Las siguiente es una lista de definiciones de los diversos términos usados en este documento:

El símbolo  representa el punto de unión.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado con una cadena lineal o ramificada, o a combinaciones de los mismos.

Los radicales alquilo pueden ser un radical univalente, bivalente o cíclico. Algunos ejemplos de radicales alquilo univalentes son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

Algunos ejemplos de radicales alquilo bivalentes incluyen



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

El término "alcóxi" significa alquil-O-, en la que alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de dichos sustituyente incluyen metoxi (CH₃-O-), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

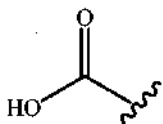
El término "cicloalquilo" significa un sustituyente carbociclilo saturado que contiene desde 3 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente que contiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono. Un cicloalquilo puede ser un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras anulares múltiples tales como adamantanilo, y similares.

El término "arilo" significa un carbociclilo aromático que contiene desde 6 hasta 14 átomos de carbono en el anillo. El término arilo engloba tanto anillos individuales como múltiples. Algunos ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, y indenilo, y similares.

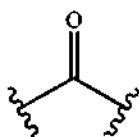
El término "arilalquilo" significa un alquilo sustituido con arilo, en la que alquilo y arilo son como se han definido anteriormente.

El término alquilamino" significa un amino sustituido con alquilo. El término engloba tanto la sustitución con monoalquilo como con dialquilo.

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



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



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

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

El término "hidroxialquilo" significa alquilo sustituido con uno más hidroxilo, en el que hidroxilo y alquilo son como se han definido anteriormente.

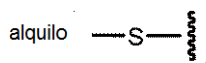
El término "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

El término "oxi" significa un sustituyente éter, y puede representarse como -O-.

- 15 El término "sulfonilo" significa SO₂-.

El término "tio" significa HS-.

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



en la que tio y alquilo son como se han definido anteriormente.

- 20 El término "hidroxialquilo" es un alquilo sustituido con hidroxilo, algunos ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y similares.

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

- 25 El término "heterociclilo" significa una estructura anular insaturada, saturada o parcialmente saturada que contiene un total de entre 3 y 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo el resto de los átomos en el anillo seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

- 30 Un heterociclilo puede ser un único anillo, que contiene típicamente entre 3 y 7 átomos en el anillo, más típicamente entre 3 y 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Un heterociclilo puede ser también 2 ó 3 anillos fusionados. Algunos ejemplos de heterociclilos incluyen azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperacinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, furilo, indolilo, indazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridacínilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazolilo, piracinilo, piridinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, triazolilo, 3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 2,7-diazaespiro[4.5]decanilo, y similares.

- 35 Si se describen los sustituyentes como que son "seleccionados independientemente" de entre un grupo, cada sustituyente está seleccionado independientemente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente a los demás sustituyentes.

El término "ganado" se refiere a animales criados o crecidos en un contexto agrícola para la elaboración de productos tales como alimentos o fibra, o para su labor. En algunas formas de realización, el ganado es adecuado para su consumo por mamíferos, por ejemplo, por seres humanos. Algunos ejemplos de animales de ganado incluyen mamíferos, tales como vacas, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos, y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos.

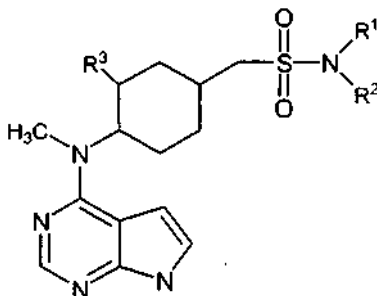
El término "animal de compañía" se refiere a una mascota o a un animal casero. Algunos ejemplos de animales de compañía incluyen, pero no se limitan a, perros, gatos, roedores incluyendo hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y aves.

La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente de prevenir o mejorar la gravedad del trastorno, evitando los efectos secundarios adversos asociados típicamente con las terapias alternativas. Debe entenderse que la expresión "terapéuticamente eficaz" es equivalente a la frase "eficaz para el tratamiento, la prevención o la mejora", y ambas pretenden calificar la cantidad de cada agente para su uso en la terapia de combinación que conseguirá el objetivo de mejorar la gravedad del cáncer, de la enfermedad cardiovascular o del dolor y la inflamación, y la frecuencia de la incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, evitando los efectos secundarios adversos asociados típicamente con las terapias alternativas.

"Tratar" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, un trastorno o una afección, o la detención de una progresión adicional o del empeoramiento de sus síntomas. Dependiendo de la enfermedad y de la afección del paciente, el término "tratamiento" según se usa en este documento puede incluir uno o más de un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento también puede incluir la administración de una formulación farmacéutica de la presente invención junto con otras terapias. Los compuestos de la invención también pueden ser administrados junto con otros fármacos y/o terapias.

Compuestos de la invención

Entre sus muchas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y

cuando R¹ es hidrógeno, entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆), haloalqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆);

cuando R¹ es alquilo (C₁-C₆), entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆);

en la que cicloalquilo (C₃-C₆), dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆);

y en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halo fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆);

en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), (C₁-C₆) alcóxi, aminosulfonilo y alquilaminosulfonilo (C₁-C₆);

en la que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), (C₁-C₆) alcóxi, amino y alquilamino (C₁-C₆); y

en la que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) y heterociclalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

5 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆) alquilo; y

10 cuando R¹ es hidrógeno, entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), haloalqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y piridinilmetilo; y

15 cuando R¹ es alquilo (C₁-C₆), entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), piracinilmetilo y piridinilmetilo;

20 en la que el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, dondequiera que esté presente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆);

25 en la que el fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo;

30 en la que el indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracino, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, y tetrahidrofuranilo, dondequiera que esté presente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcóxi (C₁-C₆) y amino; y en la que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

30 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es hidrógeno;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆) y haloalqueno (C₁-C₆);

35 en la que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

40 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es hidrógeno;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆) y haloalqueno (C₁-C₆);

45 en la que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es hidrógeno;

50 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilmetilo y trifluorobutenilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

N-(ciclopropilmetil)-1-{cis-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;

y

5 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il) metansulfonamida.

En una forma de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que

R¹ es alquilo (C₁-C₆);

10 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y haloalquenilo (C₁-C₆);

en la que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

15 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es alquilo (C₁-C₆);

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆);

20 en la que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

25 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es (C₁-C₆) alquilo;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

30 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es metilo;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo e hidroxietilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

N-(2-hidroxietil)-N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;

40 N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida;
N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piracin-2-ilmetil) metansulfonamida; y
N,N-dimetil((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida.

En una forma de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

45 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

en la que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y

en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcoxicarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

- 5 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆) alquilo; y

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

- 10 en la que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

- 15 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que R¹ es alquilo (C₁-C₆).

- 20 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- 25 en la que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

en la que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

- 30 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ es hidrógeno;

- 35 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, fluorofenilciclopentilo, hidroxipropilciclohexilo y terc-butoxicarbonilaminociclobutilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

- 40 N-ciclopropil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[trans-4-(1-hidroxil-1-metiletil)ciclohexil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;

(3-[[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil]metil]sulfonil]amino)ciclobutil) carbamato de terc-butilo ;

- 45 N-[(1R,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopentil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;

N-(1-bencilciclobutil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida; y

1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(S,2R)-2-fenilciclopropil] metansulfonamida.

En una forma de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

- 50 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), heterociclilo y heterocicilalquilo (C₁-C₆); y

- en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo;
- 5 en la que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en la que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) y heterociclilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 10 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:
 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₆); y
 en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo; y
 en la que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 20 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:
 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₄);
 en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi y aminosulfonilo; y
 en la que el alquilo (C₁-C₄) en fenilalquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en fluoro e hidroxilo; y
 R³ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 30 En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:
 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₄);
 en la que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi y aminosulfonilo; y
 en la que el alquilo (C₁-C₄) en fenilalquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en fluoro e hidroxilo; y
 R³ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 40 En una forma de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de entre el grupo que consiste en
 4-((2-(((trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil)amino)etil) bencensulfonamida;
 N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 45 N-[2-(2-metoxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
 metansulfonamida;
 50 N-[2-fluoro-2-(3-fluorofenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
 metansulfonamida;
 N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;

- 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil} metansulfonamida;
 N-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 5 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletíl) metansulfonamida;
 N-bencil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(4-metoxibencil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[4-(cianometil)fenil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(4-cianofenil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 10 N-[2-(4-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(2-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(3-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 15 N-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi]etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[3-(2-metoxifenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 20 1-{cis-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletíl) metansulfonamida;
 N-bencil-1-{cis-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida; y
 N-(4-metoxibencil)-1-{cis-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

- 25 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆); y
 en la que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en la que el alquilo (C₁-C₆) en heterociclilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
- 30 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

- 35 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en un anillo de heterociclilo de 3 - 12 miembros y un anillo de heterociclilalquilo (C₁-C₆) de 3 - 12 miembros; y
 en la que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en la que el alquilo (C₁-C₆) en heterociclilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
- 40 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

- 45 R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracínilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, tetrahidrofuranóilo, indolilalquilo (C₁-C₆), indazolilalquilo (C₁-C₆), piridinilalquilo (C₁-C₆), pirimidinilalquilo (C₁-C₆), piracínilalquilo (C₁-C₆), pirazolilalquilo (C₁-C₆), 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilalquilo (C₁-C₆) y tetrahidrofuranoilalquilo (C₁-C₆); y
- 50 en la que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracínilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, tetrahidrofuranóilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en la que el alquilo (C₁-C₆) en indolilalquilo (C₁-C₆), indazolilalquilo (C₁-C₆), piridinilalquilo (C₁-C₆), pirimidinilalquilo (C₁-C₆), piracínilalquilo (C₁-C₆), pirazolilalquilo (C₁-C₆), 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilalquilo (C₁-C₆) y tetrahidrofuranoilalquilo (C₁-C₆) están opcionalmente sustituidos con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 55

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

5 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahidrofuranoilmetilo y piridiniletilo; y

10 en la que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, y tetrahidrofuranoilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

En algunas formas de realización, la presente invención incluye compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una estructura de acuerdo con la fórmula I, en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

15 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahidrofuranoilmetilo y piridiniletilo;

20 en la que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, y tetrahidrofuranoilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi, y amino; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

25 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-1H-pirazol-5-ilmetansulfonamida;
N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-1H-indol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(6-cloropiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-1H-indazol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
30 N-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(6-metoxipiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(6-metilpiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
35 N-[(5-metilpiracin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil] metansulfonamida;
N-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida; y
40 N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida.

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

45 En una forma de realización, la presente invención incluye un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por las cinasas Janus en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, en el que dicho procedimiento comprende la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad del compuesto es eficaz para el tratamiento la afección mediada por las cinasas Janus.

50 En una forma de realización, la afección mediada por las cinasas Janus es la enfermedad de Alzheimer, artritis, trastornos tiroideos autoinmunes, cáncer, diabetes, leucemia, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, linfoma, trastornos de mileoproliferación, lupus, mieloma múltiple, esclerosis múltiple, artrosis, septicemia, cáncer de próstata, enfermedad autoinmune de los linfocitos T, enfermedades inflamatorias, rechazo agudo y crónico de trasplantes de aoinjertos, trasplante de médula ósea, apoplejía, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia, bronquitis, enfermedades víricas o diabetes de Tipo I y complicaciones de la diabetes.

En una forma de realización, la afección mediada por las cinasas Janus está seleccionado de entre el grupo que consiste en asma, enfermedad de Crohn, xeroftalmia, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo tras el trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa.

5 Algunas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición ácida y las sales básicas de los mismos.

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

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

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

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o la base deseada; (ii) eliminando un grupo protector ácido o base lábil a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o una lactama, mediante el uso del ácido o la base deseada; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante una reacción con un ácido o una base apropiada, o mediante una columna de intercambio iónico adecuada. Las tres de acciones se llevan a cabo típicamente en disolución. La sal resultante puede precipitar y ser recogida mediante filtración o puede ser recuperada mediante una evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta prácticamente no ionizada.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía desde completamente amorfo hasta completamente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular, y dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan unos patrones de difracción por rayos X característicos, y aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento se produce un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente 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 proporciona un patrón de difracción por rayos X característico, con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan lo suficientemente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido está caracterizado por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

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

45 Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es aquel que define hidratos coordinados de sitio aislado, de canal o con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids, de 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 entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua yacen en los canales de la red, en la que están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

50 Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua / disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de sequedad. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

55 También están incluidos en el ámbito de la invención los complejos multicomponentes (distintos a las sales y los solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en unas cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármacos-hospedador) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de

una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse mediante una cristalización en fundido, mediante una recristalización en disolvente o mediante la molienda física de los componentes entre sí - véase Chem Commun, 17, 1889 - 1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269 - 1288, de Halebian (agosto de 1975).

5 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando son sometidos a unas condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (tanto fundido como en disolución). El mesomorfismo que surge como 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 de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfifílicos" 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*, de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

15 En lo sucesivo, todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen referencias a las sales, los solvatos, los complejos multicomponentes y los cristales líquidos de los mismos, y a los solvatos, los complejos multicomponentes y los cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los hábitos polimorfos y cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) según se define en lo sucesivo, y los compuestos de fórmula I marcados con isotopos.

20 Como se ha indicado, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula I también están en el ámbito de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden ser convertidos, cuando se administran en o a un cuerpo, en los compuestos de fórmula I con la actividad deseada, por ejemplo, mediante una escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "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 en Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como "pro-fracciones" según se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs, de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

30 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen: (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de fórmula I está sustituido por un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$); (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol ($-\text{OH}$), un éter del mismo, por ejemplo, cuando el compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula I está sustituido por un ($\text{C}_1\text{-C}_6$); y (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amina primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ en la que $\text{R} \neq \text{H}$), una amida de los mismos, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amina del compuesto de fórmula I está(n) sustituido(s) por un alcanoilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$). Algunos ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y algunos ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente. Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

45 También están incluidos en el ámbito de la invención los metabolitos de los compuestos de fórmula I, es decir, los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen: (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$); (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$); (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amina terciaria, un derivado amina secundaria del mismo ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ o $-\text{NHR}^2$); (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amina secundaria, o un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$); (v) cuando el compuesto de fórmula I contiene una fracción fenilo, un derivado de fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alquenoilo o alqueniлено, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede producirse una isomería tautómera ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de una tautomería de protón en los compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia, en los compuestos que contienen una fracción aromática. Como consecuencia, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

En el ámbito de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

- 5 Los isómeros *cis/trans* pueden ser separados mediante 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 el racemato de una sal o un derivado) mediante el uso de, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC).

- 10 Alternativamente, el racemato (o el precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en el caso en el que el compuesto de fórmula I contenga una fracción ácida o básica, con una base o un ácido, tal como 1-feniletamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en los correspondientes enantiómeros puros mediante medios bien conocidos por la persona experta.

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

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

- 30 La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos están sustituidos por átomos con el mismo número atómico pero con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S . Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en las dosis requeridas, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de 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 la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas mediante el uso de un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

- 50 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido a isótopos, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

- También en el ámbito de la invención están los compuestos intermedios de fórmula I como se han definido anteriormente en este documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos, como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de los mismos.

Cuando se preparan los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, está abierto a la persona experta en la técnica elegir rutinariamente la forma del compuesto de fórmula I que proporciona la mejor combinación de características para este propósito. Dichas 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 ser purificado durante su aislamiento.

Composiciones farmacéuticas

5 También se proporcionan composiciones que pueden ser preparadas mezclando uno o más compuestos descritos en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos, con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares, farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de afecciones relacionadas con las JAK. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica tales como procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización, emulsionado o levigación, entre otros. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las actuales composiciones pueden formularse para varias vías de administración, por ejemplo, mediante administración oral, administración transmucosal, administración rectal, administración tópica o administración subcutánea, así como mediante inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. El compuesto o compuestos de la presente invención también pueden administrarse de forma local en lugar de sistémica, tal como una inyección en forma de una formulación de liberación sostenida. Las siguientes formas de dosificación se proporcionan a modo de ejemplo y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

Para la administración oral, bucal y sublingual, son aceptables como formas de dosificación sólida los polvos, las suspensiones, los gránulos, los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, las cápsulas de gel y las capsuletas. Estos pueden prepararse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la presente invención, o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, con al menos un aditivo o excipiente tal como un almidón u otro excipiente. Algunos aditivos o excipientes adecuados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, goma de agar, alginatos, chitinas, chitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas de dosificación oral pueden contener otros ingredientes para coadyuvar 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 saborizantes o agentes perfumantes. Adicionalmente, pueden añadirse colorantes o pigmentos para la identificación. Los comprimidos y las píldoras pueden tratarse adicionalmente con materiales de recubrimiento adecuados conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquida para su administración oral pueden estar en forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones y disoluciones farmacéuticamente aceptables que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse como suspensiones o disoluciones líquidas mediante el uso de un líquido estéril, tal como, pero no se limita a, un aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de estos. Pueden añadirse tensioactivos, agentes suspensores, agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados para la administración oral o parenteral.

Como se ha mencionado anteriormente, las suspensiones pueden incluir aceites. Dichos 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 en suspensión también 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 en suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, pero no se limitan a, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. En las formulaciones en suspensión también pueden usarse éteres, tales como, pero no se limitan a, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales aceite mineral y vaselina; y agua.

Los compuestos también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica en la piel o en las mucosas. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, ungüentos, polvos para uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Algunos portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microaguja o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que tengan una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen una liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Para la administración nasal, las formulaciones farmacéuticas pueden ser un pulverizador o un aerosol que contiene los disolventes apropiados y opcionalmente otros compuestos tales como, pero no se limitan a, estabilizantes,

agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Un propelente para una formulación en aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono o un disolvente basado en un hidrocarburo de bajo punto de ebullición. El compuesto o compuestos de la presente invención se administran convencionalmente en forma de una presentación de un pulverizador en aerosol desde un nebulizador o similares.

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

Para inyección, la formulación farmacéutica puede ser un polvo adecuado para su reconstitución con una disolución apropiada, como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o particulados. Para su inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede ser en ampollas o en recipientes multidosis.

Para su administración rectal, las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de un supositorio, un ungüento, un enema, un comprimido o una crema para la liberación del compuesto en el intestino, el colon sigmoide y/o el recto. Los supositorios rectales se prepararán mezclando uno o más compuestos de la presente invención, 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 las temperaturas de almacenamiento normales, y presentes en una fase líquida a aquellas temperaturas adecuadas para la liberación de un fármaco dentro del cuerpo, tal como en el recto. También pueden emplearse aceites en la preparación de formulaciones del tipo de gelatina blanda y supositorios. Puede emplearse agua, disolución salina, glucosa acuosa y disoluciones azucaradas relacionadas, y glicerol, en la preparación de las formulaciones en suspensión, que también pueden contener agentes suspensores tales como pectinas, carbómeros, metil celulosa, hidroxipropil celulosa o carboximetil celulosa, así como tampones y conservantes.

Además de las formas de dosificación representativas descritas anteriormente, los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y están por lo tanto incluidos en la presente invención. Dichos excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de corta duración, de liberación rápida, de larga duración y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para una liberación controlada o para una liberación lenta.

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

Las composiciones pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1 % en peso, hasta aproximadamente el 90 % o más en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad puede contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta 500 mg o más del principio activo. La dosis empleada para el tratamiento de un ser humano adulto puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta 1.000 mg al día, dependiendo de la vía y la frecuencia de administración.

Las dosis específicas pueden ajustarse dependiendo de las condiciones de la afección relacionada con las JAK, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosificación, las vías de administración, la tasa de excreción y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las anteriores formas de dosificación que contienen cantidades eficaces son bien conocidas en los límites de la experimentación rutinaria, y por lo tanto están en el ámbito de la presente invención. Generalmente, la dosis diaria total puede variar típicamente desde aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 500 mg/kg/día en dosis únicas o divididas. Típicamente, las dosis para seres humanos pueden variar desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg al día, en dosis únicas o múltiples.

Una dosis o cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma de dosificación. Algunas composiciones de la presente invención son una formulación que muestra un elevado índice terapéutico. El índice terapéutico es la proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos, que puede ser expresada como la proporción entre la DL₅₀ y la DE₅₀. La DL₅₀ es la dosis letal para el 50 % de la población, y la DE₅₀ es la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población. Las DL₅₀ y DE₅₀ pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células animales o en modelos experimentales.

Las preparaciones farmacéuticas de los inhibidores de las JAK, tales como el compuesto (I), tanto solas como junto con uno o más agentes adicionales, pueden incluir, pero no se limitan a, ciclosporina A, rapamicina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato (por ejemplo, Cellcept(R), Myfortic(R), etc.), azatioprina, brequinar, desoxispergualina, leflunomida, agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato (por ejemplo, fingolimod, KRP-203, etc.), LEA-29Y, anticuerpo anti-receptor de la IL-2 (por ejemplo, daclizumab, etc.), anticuerpo anti-CD3 (por ejemplo, OKT3, etc.), inmunoglobulina anti-linfocitos T (por ejemplo, AtGam, etc.), ácido acetilsalicílico, moléculas bloqueantes de los CD28-B7 (por ejemplo, Belatacept, Abatacept, etc.), moléculas bloqueantes de los CD40-CD154 (por ejemplo, anticuerpo anti-CD40, etc.), inhibidor de la cinasa de proteínas C (por ejemplo, AEB-071, etc.), paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, metotrexato, un antiinflamatorio esteroideo (por ejemplo, prednisolona o dexametasona) o los desvelados en la solicitud PCT nº PCT/IB2007/002468. Estas combinaciones pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o por separado, a través de la misma o de distintas vías de administración, y con los mismos o con diferentes cronogramas de administración, según la práctica farmacéutica estándar.

También se proporciona un artículo de elaboración que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado contenido en un material de envasado y una etiqueta o prospecto que indica que dicha composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de una afección relacionada con las JAK, según se describe en este documento.

Procedimientos de tratamiento

En una forma de realización, la invención proporciona procedimientos para el tratamiento o la prevención de una afección asociada con las JAK en un sujeto, tal como un mamífero, es decir, un ser humano o un mamífero no humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento el sujeto. La afección asociada con las JAK puede estar relacionada con la JAK1, la JAK2, la JAK3, y/o la Tyk2. Los sujetos no humanos adecuados que pueden ser tratados incluyen animales domésticos o salvajes, animales de compañía, tales como perros, gatos y similares; ganado, incluyendo caballos, vacas y otros rumiantes, cerdos, aves, conejos y similares; primates, por ejemplo, monos, tales como macacos, incluyendo monos Rhesus y monos cinomólogos (también conocidos como comedores de cangrejos o de cola la larga), titís, tamarinos y similares, simios, incluyendo chimpancés y orangutanes; y roedores, tales como ratas, ratones, jerbos, cobayas y similares. En una forma de realización, el compuesto se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

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

En particular, se han implicado la JAK3 en varios procesos biológicos. Por ejemplo, se ha demostrado que la proliferación y la supervivencia de los mastocitos inducidas por la IL-4 y la IL-9 son dependientes de la señalización de la JAK3 y la cadena gamma. Suzuki y col., (2000), *Blood* 96: 2172 - 2180. La JAK3 también juega un papel crucial en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediadas por el receptor de la IgE (Malaviya y col., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 807 - 813), y se ha demostrado que la inhibición de las cinasas JAK3 previene las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo la anafilaxia (Malaviya y col., (1999), *J. Biol. Chem.* 274: 27028 - 27038). También se ha demostrado que la inhibición de la JAK3 da como resultado la supresión inmunitaria en el rechazo de aloinjertos (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33: 3268 - 3270). La cinasa JAK3 también se ha relacionado con el mecanismo implicado en las etapas tempranas y tardías de la artritis reumatoide (Muller - Ladner y col., (2000), *J. Immunol.* 164: 3894 - 3901); en la esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu y col., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267: 22 - 25); en la leucemia (Sudbeck y col., (1999), *Clin. Cancer Res.* 5: 1569 - 1582); en la micosis fungoide, una forma de linfoma de los linfocitos T (Nielsen y col., (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 94: 6764 - 6769); y en crecimientos celulares anormales (Yu y col., (1997), *J. Immunol.* 159: 5206 - 5210; Catlett - Falcone y col., (1999), *Immunity* 10: 105 - 115).

Las cinasas JAK, incluyendo la JAK3, son abundantemente expresadas en células leucémicas primarias en niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer juvenil, y algunos estudios han correlacionado la activación de los STAT en ciertas células con señales que regulan la 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). También se sabe que son importantes en la diferenciación, la función y la supervivencia de los linfocitos. En particular, la JAK-3 juega un papel esencial en la

función de los linfocitos, los macrófagos y los mastocitos. Dada la importancia de esta cinasa JAK, los compuestos que modulen la vía de las JAK, incluyendo aquellos selectivos para la JAK3, puede ser útiles en el tratamiento de afecciones en las que está implicada la función de los linfocitos, los macrófagos o los mastocitos (Kudlacz y col., (2004) Am. J. Transplant 4: 51 - 57; Changelian (2003) Science 302: 875 - 878).

- 5 Las afecciones en las que se considera que dirigirse a la vía de las JAK o modular las cinasas JAK, particularmente la JAK3, puede ser terapéuticamente útil incluyen, artritis, asma, enfermedades autoinmunes, cánceres o tumores, diabetes, ciertas enfermedades afecciones o dolencias oculares, inflamación, inflamación intestinal, alergias o afecciones, enfermedades neurodegenerativas, psoriasis, rechazo de trasplantes e infecciones víricas. Las afecciones que pueden beneficiarse de una inhibición de la JAK3 se analizan con más detalle a continuación.
- 10 Consecuentemente, los compuestos descritos, las sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar varias afecciones, tales como las siguientes.

15 En algunas formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de trastornos del tejido conectivo y articular tales como artritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, fibromialgia, espondiloartropatías, artritis gotosa, espondilartrosis lumbar, síndrome del túnel carpiano, artritis psoriática, esclerodoma, displasia de cadera canina, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artrosis, tendinitis y bursitis.

20 En otras formas de realización, los procedimientos y 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 motoneuronas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, enfermedades neurodegenerativas provocadas por lesiones traumáticas, las complicaciones neurológicas del SIDA, lesiones de la médula espinal y algunas neuropatías y trastornos neurodegenerativos periféricos.

25 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de enfermedades o trastornos autoinmunes, incluyendo aquellos denominados trastornos autoinmunes de órgano único o de tipo celular único, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de la anemia perniciososa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica agresiva, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide vesicular, y enfermedades autoinmunes adicionales, que pueden estar relacionadas con las células O (humorales) o con los linfocitos T, incluyendo el síndrome de Cogan, la granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmune y tiroiditis.

30

En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo I, la diabetes juvenil y las complicaciones de la diabetes.

35 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de cánceres o tumores, incluyendo cánceres del tracto alimentario / gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfomas, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer muscular, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos.

40

45 En otras formas de realización, los procedimientos y 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 alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoisosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo y enfisema.

En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de infecciones víricas tales como por el virus de Epstein Barr, de la Hepatitis B, de la Hepatitis C, el VIH, el HTLV1, el virus de la Varicella-Zoster Virus y el virus del papiloma humano.

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

55 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de reacciones alérgicas, dermatitis alérgica, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias y otitis.

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

- 5 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento del rechazo de trasplantes, incluyendo el rechazo de trasplantes de islotes del páncreas, el rechazo de trasplantes de médula ósea, la enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo en el trasplante de órganos y células tales como de médula ósea, de cartílago, de córnea, de corazón, de discos intervertebrales, de islotes, de riñón, de extremidades, de hígado, de pulmón, de músculos, de mioblastos, de nervios, de páncreas, de piel, de intestino delgado o de tráquea, rechazo crónico y agudo trasplantes de aloinjertos y de xenotrasplantes.
- 10 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de 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 gastroesofágico, úlcera gástrica, varices gástricas, úlceras, acidez, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila y mastocitosis.
- 15 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento de trastornos oftálmicos tales como retinopatías, uveitis, fotofobia ocular, lesión aguda en el tejido ocular, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, desprendimiento de retina, glaucoma, distrofia macular viteliforme de tipo 2, atrofia girata de coroides y retina, conjuntivitis, infección de la córnea, distrofia de Fuchs, síndrome endotelial iridocorneal, queratocono, distrofia reticular, distrofia de la membrana basal, herpes ocular, pterigión, miopía, hipermetropía, cataratas, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (xeroftalmia), flictenas, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica y neovascularización ocular.
- 20 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento del dolor, incluyendo, pero no se limitan a, dolor crónico, dolor agudo, dolor articular, dolor nociceptivo, dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia, dolor por quemaduras, calambres menstruales, cálculos renales, dolor de cabeza, migraña, dolores de cabeza sinusales, dolores de cabeza tensionales, dolor dental, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Behcet, miositis, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchamiento tras una lesión, traumatismo craneal cerrado, endometriosis, vasculitis, septicemia, neurotoxicidad o hipoxia por glutamato; lesión isquémica / por reperfusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, infartos de miocardio, apoplejía, atrofia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de un órgano y agregación plaquetar, apoplejía, y similares.
- 25 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento del dolor, incluyendo, pero no se limitan a, dolor crónico, dolor agudo, dolor articular, dolor nociceptivo, dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia, dolor por quemaduras, calambres menstruales, cálculos renales, dolor de cabeza, migraña, dolores de cabeza sinusales, dolores de cabeza tensionales, dolor dental, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Behcet, miositis, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchamiento tras una lesión, traumatismo craneal cerrado, endometriosis, vasculitis, septicemia, neurotoxicidad o hipoxia por glutamato; lesión isquémica / por reperfusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, infartos de miocardio, apoplejía, atrofia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de un órgano y agregación plaquetar, apoplejía, y similares.
- 30 En otras formas de realización, los procedimientos y las composiciones de la presente invención engloban el tratamiento del dolor, incluyendo, pero no se limitan a, dolor crónico, dolor agudo, dolor articular, dolor nociceptivo, dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia, dolor por quemaduras, calambres menstruales, cálculos renales, dolor de cabeza, migraña, dolores de cabeza sinusales, dolores de cabeza tensionales, dolor dental, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Behcet, miositis, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, hinchamiento tras una lesión, traumatismo craneal cerrado, endometriosis, vasculitis, septicemia, neurotoxicidad o hipoxia por glutamato; lesión isquémica / por reperfusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, infartos de miocardio, apoplejía, atrofia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de un órgano y agregación plaquetar, apoplejía, y similares.

35 Algunos ejemplos adicionales de trastornos y alteraciones asociadas con la inhibición de las JAK y que pueden ser tratados incluyen los desvelados en el documento WO 2007/077949, en las solicitudes de patente de EE.UU. nº US 2007/0259904, US 2007/0207995, US 2007/0203162 y US 2006/0293311.

40 Los compuestos descritos en este documento también pueden usarse profilácticamente para la prevención del rechazo tras el trasplante de órganos. Por ejemplo, los compuestos y las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede administrarse antes, durante y/o después de un procedimiento quirúrgico, tal como una cirugía para el trasplante de órganos.

45 Otra forma de realización proporciona un procedimiento para inhibir una enzima JAK, incluyendo la JAK-1, la JAK-2, la JAK-3 y/o la Tyk-2, que incluye poner en contacto la enzima JAK con una cantidad no terapéutica, o con o una cantidad terapéuticamente eficaz, de uno o más de los presentes compuestos. Dichos procedimientos pueden producirse *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de cribado para determinar la eficacia del uno o más compuestos frente a una enzima seleccionada en diversas cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos puede implicar el tratamiento de una afección descrita o la profilaxis del rechazo de un trasplante de órganos en el animal en el que se produce el contacto. El efecto del uno o más compuestos sobre la enzima JAK y/o el animal hospedador también puede determinarse o medirse. Los procedimientos para la determinación de la actividad de las JAK incluyen los descritos en los Ejemplos, así como los desvelados en el documento WO 99/65908, en el documento WO 99/65909, en el documento WO 01/42246, en el documento WO 02/00661, en el documento WO 02/096909, en el documento WO 2004/046112 o en el documento WO 2007/012953.

Síntesis química

55 A continuación se esquematizan algunos procedimientos representativos para la preparación de los compuestos de la invención en los Esquemas. Los materiales de partida pueden ser adquiridos o preparados mediante el uso de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma análoga, la preparación de los diversos intermedios puede realizarse mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida se pueden variar, y emplearse etapas adicionales para producir los compuestos englobados por la invención, según

se demuestra con los ejemplos, a continuación. Además, típicamente pueden usarse diferentes disolventes y reactivos para realizar las anteriores transformaciones. Adicionalmente, en ciertas situaciones, puede ser ventajoso alterar el orden en el que se realizan las reacciones. También puede ser necesaria la protección de los grupos reactivos para conseguir las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar dichos grupos, serán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando se emplea un grupo protector, generalmente se requerirá una desprotección. Los grupos protectores adecuados y la metodología de protección y desprotección, tales como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, de Greene y Wuts, son conocidos y apreciados en la técnica.

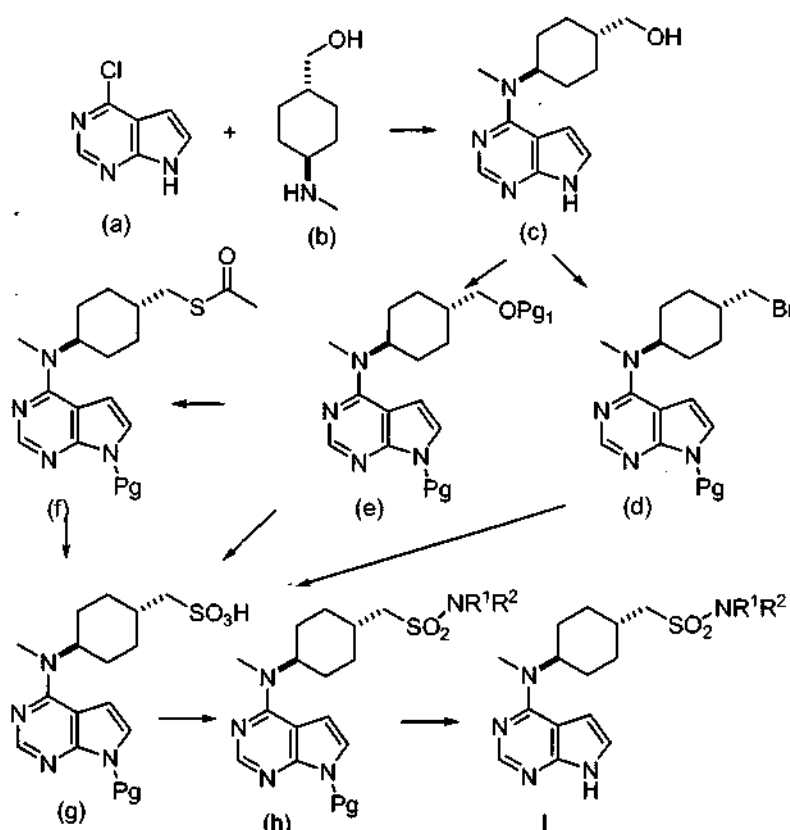
5

10

Los compuestos descritos en este documento pueden ser sintetizados según se establece a continuación en los ejemplos de la presente solicitud.

Procedimiento sintético general 1

Los compuestos descritos en este documento también pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente Esquema general I:



15

En algunos procedimientos sintéticos, puede ser necesario proteger y desproteger grupos funcionales durante la síntesis de un compuesto de la invención. En la presente solicitud, los grupos protectores están indicados por las letras Pg solas o en combinación con una designación numérica, tal como Pg o Pg1. Los expertos en la técnica reconocerán que la protección y desprotección de los compuestos puede realizarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y en las referencias del mismo.

20

25

En el Esquema I, la 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (a) puede obtenerse comercialmente (GL Synthesis, Inc., Worcester, MA). El 4-[(metilamino)-ciclohexil]metanol (b) puede obtenerse a partir del correspondiente ácido carboxílico, el ácido 4-[(terc-butoxi-carbonil)amino]ciclohexanocarboxílico, mediante un tratamiento con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, que puede realizarse en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano. La conversión de (a) en (b) puede realizarse en un intervalo de temperaturas, típicamente de entre aproximadamente 0 a 60 °C, y la finalización de la reacción puede tardar hasta varias horas.

30

Según se muestra en el Esquema I, un compuesto con la estructura (c) puede ser sintetizado mediante la reacción de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (a) con 4-[(metilamino)-ciclohexil]metanol (b) en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida, dioxano acuoso y/o dimetilsulfóxido, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y/o carbonato de potasio. Esta reacción puede realizarse a

unas temperatura elevadas de hasta aproximadamente 90 °C y la reacción puede producirse durante hasta unas pocas horas o más.

5 Un compuesto con la estructura (d) puede ser sintetizado a partir de un compuesto con la estructura (c) según se muestra más arriba. Por ejemplo, un compuesto con la estructura (d) puede ser sintetizado mediante el uso de un reactivo de bromación, tal como bromuro de tionilo o tribromuro de fósforo, en un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno, para proporcionar un bromuro de ciclohexilmetilo desprotegido, y que puede dar el compuesto protegido con la estructura (d) mediante la adición de un reactivo de protección adecuado, tal como cloruro de tosilo.

10 Un compuesto con la estructura (e) puede ser preparado mediante el uso de procesos de protección a partir de un compuesto con la estructura (c). Por ejemplo, cuando Pg y Pg1 son ambos tosilo, (e) puede ser preparado en una reacción de una etapa tras el tratamiento del compuesto desprotegido con la 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.

15 Un compuesto con la estructura (f) puede ser sintetizado a partir de un compuesto con la estructura (e) mediante una S-alkilación mediante el uso de un nucleófilo adecuado. Por lo tanto, los compuestos con la estructura (e), en la que el grupo protector (Pg1) es un grupo protector hidroxilo adecuado, tal como tosilo o mesilo, puede hacerse reaccionar con tioacetato de potasio en un disolvente polar, tal como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidina, para dar compuestos con la estructura (f). Esta reacción puede producirse a unas temperaturas elevadas de hasta 75 °C y puede tener lugar durante hasta 2 horas o más.

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

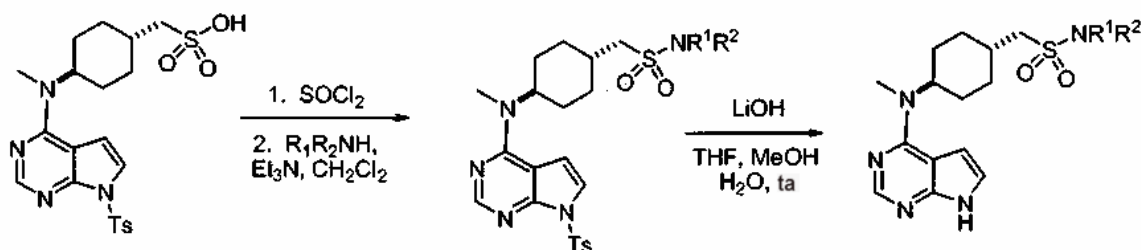
30 Un compuesto con la estructura (g) puede ser sintetizado directamente a partir de un compuesto con la estructura (e) tras el tratamiento con un nucleófilo de azufre adecuado, tal como sulfito sódico o, en un disolvente polar. Alternativamente, un compuesto con la estructura (g) puede ser sintetizado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


35 El tratamiento de los ácidos sulfónicos de fórmula (g) con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente aprótico polar, tal como cloruro de metileno, con un cosolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, puede proporcionar los apropiados compuestos clorados. Esta reacción puede producirse en condiciones de reflujo. El compuesto clorado puede reaccionar entonces 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 con la estructura (h). En algunas formas de realización, esta reacción puede producirse a temperatura ambiente. Opcionalmente puede usarse una base débil anhidra, tal como trietilamina, para eliminar el ácido clorhídrico generado en la reacción.

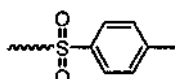
45 Los compuestos de fórmula la de la presente invención pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (h), en los que Pg es un grupo protector adecuado, mediante procedimientos de desprotección conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector (Pg) es tosilo, las condiciones de desprotección adecuadas implicarán una reacción con una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente prótico tal como metanol o isopropanol, y opcionalmente cosolventes miscibles tal como tetrahidrofurano y agua. Esta reacción de desprotección puede producirse a aproximadamente la temperatura ambiente durante varias horas o más, y producir así la amina desprotegida de fórmula la.

Procedimiento sintético general 2

Los compuestos descritos en este documento se sintetizaron de acuerdo con el siguiente Esquema general 2



En los Ejemplos, Ts se refiere a un grupo tosilo, con la siguiente estructura, en la que  indica el punto de unión:

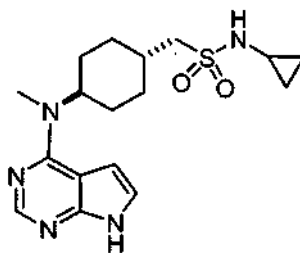


5 Etapa 1: a un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con ácido ((1r,4r)-4-(metil(7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfónico (4,2 g, 8,75 mmol), diclorometano (80 ml) y N,N'-dimetilformamida (300 μ l), se añadió lentamente cloruro de tionilo (10 ml) durante 10 minutos a 22 - 28 °C (la reacción fue exotérmica y se produjo gas durante la adición). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche bajo N₂. La mayoría de los disolventes se evaporó a presión reducida y después a alto vacío durante al menos 2 horas para dar un sólido seco de color marrón que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

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

15 Etapa 3: las muestras se redisolvieron 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 μ mol) y las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó y las muestras se diluyeron con 1,5 ml de dimetilsulfóxido, se purificó mediante HPLC.

Ejemplo 1



20 **N-ciclopropil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida**

Etapa 1: síntesis de N-ciclopropil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida

25 Se suspendió ácido trans-4-(metil (7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfónico (0,5 g, 1,04 mmol) en una disolución de diclorometano (4 ml) y N,N'-dimetilformamida (50 μ l). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno, y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,22 mmol). 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) seguido de una disolución de (3R)-3-pirrolidinol (60 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa 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 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una 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 en forma de un sólido de color blanco (201 mg, 53 %). CLEM m/z 364,2 (M + H calculado para C₁₇H₂₅N₅O₂ es 363,4). CLEM (columna C-18, elución en gradiente de 10 minutos en el cromatógrafo, desde 95:5 hasta 5:95 de agua / acetonitrilo, tiempo de retención, 3,38 min).

Los compuestos en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento sintético general 1

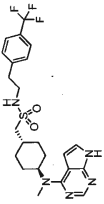
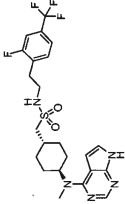
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
2		4-(2-[[{(trans-4-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]amino]etil) bencensulfonamida	507,1
3		N-[2-(4-hidroxfenil)-etil]-1-{trans-4-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	444
4		N-[2-(2,4-dimetilfenil)-etil]-1-{trans-4-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	456
5		N-[2-(2-metoxifenil)-etil]-1-{trans-4-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	458
6		N-(2,2-difluoro-2-fenil-etil)-1-{trans-4-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	464

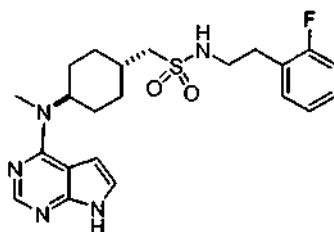
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
7		N-[2-(4-metilfenil)-etil]-1-(trans-4-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil) metansulfonamida	442
8		N-[2-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)propil]-1-(trans-4-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil) metansulfonamida	478
9		N-[2-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)propil]-1-(trans-4-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil) metansulfonamida	478
10		N-[2-(3-metoxifenil)-etil]-1-(trans-4-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil) metansulfonamida	458,2
11		N-[2-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)etil]-1-(trans-4-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil) metansulfonamida	464

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
12		1-{trans-4-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[2-[4-(trifluorometil)-fenil]etil] metansulfonamida	496
13		N-[2-[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	514

Ejemplo 14

**N-[2-(2-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida**

5 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) metansulfónico (4,2 g, 8,75 mmol), diclorometano (80 ml) y N,N'-dimetilformamida (300 ml), se añadió lentamente cloruro de tionilo (10 ml) durante 10 minutos a 22 - 28 °C (la reacción fue exotérmica y se produjo gas durante la adición). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche bajo N₂. La mayoría de los disolventes se evaporó a presión reducida y después a alto vacío durante al menos 2 horas para dar un sólido seco de color marrón que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10 Etapa 2: se añadieron 2 ml (125 μmol) del cloruro de sulfonilo recién preparado en la Etapa 1 (0,0625 M) en N,N'-dimetilformamida anhidra a un vial cargado con 200 μmol de (2-fluorofenil)etil amina, seguido de 100 μl de trietilamina. Después de la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al vial se añadió una disolución de 2 ml de Na₂CO₃ al 5 % y 2 ml de acetato de etilo. La muestra se agitó en vórtice y centrifugó. La fase orgánica se recogió y se concentró a sequedad a presión reducida. La muestra se redisolvió 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 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó y la muestra se diluyó con 1,5 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC. CLEM m/z 446,3 (M + H calculado para C₂₂H₂₈FN₅O₂S es 446,5).

20 Los compuestos en la Tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento sintético general 2.

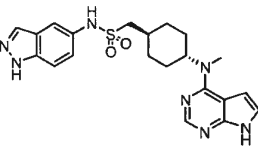
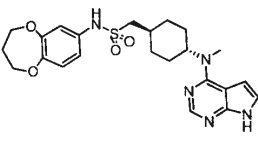
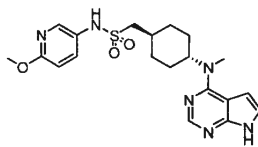
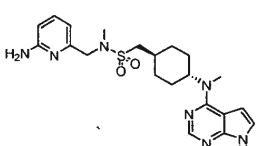
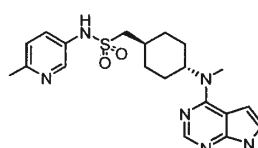
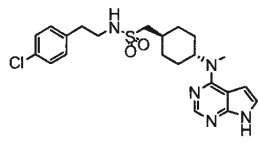
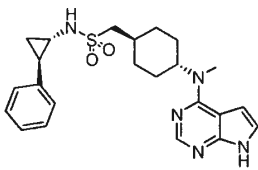
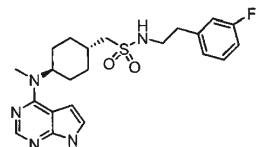
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
15		1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletíl) metansulfonamida	428,1
16		N-bencil-1-{trans-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil} metansulfonamida	414,6
17		N-(2-hidroxietíl)-N-metil-1-{trans-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	382,3

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
18		N-(4-metoxibencil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	444,5
19		1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida	415,5
20		N-[4-(cianometil)fenil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	439,1
21		N-(4-cianofenil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	425,4
22		1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-1H-pirazol-5-il metansulfonamida	390,5
23		N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	404,5
24		N-1H-indol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	439,4
25		N-(6-cloropiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	435,1

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
26		N-1H-indazol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil} metansulfonamida	440,1
27		N-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	472,4
28		N-(6-metoxipiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	431,5
29		N-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	444,5
30		N-(6-metilpiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	415,4
31		N-[2-(4-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	462,35
32		1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil] metansulfonamida	440,35
33		N-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	446,35

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
34		N-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil} metansulfonamida	467,15
35		N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida	429,35
36		N-[2-(3-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	462,35
37		N-[trans-4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	464,25
38		N-[2-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	488,25
39		N-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil} metansulfonamida	480,25
40		N-[3-(2-metoxifenil)-propil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil} metansulfonamida	472,35
41		(3-[[[trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclohexil]metil]sulfonil]amino)ciclobutil carbamato de terc-butilo	493,35

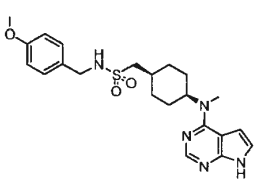
(Continuación)

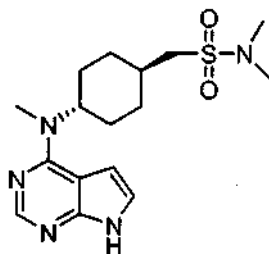
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
42		N-[2-(3,4-diclorofenil)-ethyl]-1-{trans-4-[methyl-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	496,55
43		N-metil-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(pirazin-2-ilmetil) metansulfonamida	430,45
44		N-(1-bencilciclobutil)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	468,65
45		N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	430,35
46		N-[(1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)ciclopentil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	486,55
47		1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil] metansulfonamida	408,35
48		1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il) metansulfonamida	432,35

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
49		N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	382,15
50		N-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	443,45
51		N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	444,45
52		N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	432,35
53		1-{cis-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletil) metansulfonamida	428,0
54		N-bencil-1-{cis-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	414,5
55		N-(ciclopropilmetil)-1-{cis-4-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	378,1

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM de baja resolución (M + H)
56		N-(4-metoxibencil)-1-{cis-4-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida	444,5

Ejemplo 57**N,N-dimetil((1r,4r)-4-(metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida**

- 5 Etapa 1: a una disolución en cloroformo (2 ml) de cloruro de ((1r,4r)-4-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonilo (100 mg, 0,20 mmol) se añadió una disolución de dimetilamina 2,0 M en THF (1,0 ml.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a baja presión para proporcionar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en un pequeño volumen de cloruro de metileno y se aplicó a un cartucho de 10 g de gel de sílice. El cartucho se eluyó con un gradiente de acetona / heptano que proporcionó el producto puro, N,N-dimetil((1r,4r)-4-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida, en forma de un sólido de color blanco (76 mg, 75 %).
- 10 Etapa 2: a una mezcla metanólica (5 ml) de N,N-dimetil((1r,4r)-4-(metil(7-tosil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida se añadió carbonato de cesio (97 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a 50 grados Celcius durante cuatro horas. El producto se precipitó en forma pura mediante la adición de agua (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto, N,N-dimetil((1r,4r)-4-(metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida se capturó mediante filtración con succión y se secó a vacío (36 mg, 66 %) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 1,35 - 1,47 (m, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 1,88 - 1,97 (m, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 2,17 - 2,25 (m, 2 H) 2,83 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,91 (s, 6 H) 3,26 (s, 3 H) 4,82 (s a, 1 H) 6,57 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,98 (s a, 1 H); m/z (CI) 352 ([M + H]⁺).
- 20

Evaluación biológica

Ensayo enzimático de las JAK

Materiales

- 25 Se adquirieron JAK1 (número de catálogo PV4775), JAK2 (número de catálogo PV4210) y JAK3 (número de catálogo PV3855) recombinantes en (Invitrogen Corporation, Madison, WI). La Tyk2 (His-Tyk2 (888-1182, C936S, C1142S)) usada en este estudio fue expresada y purificada en los laboratorios Pfizer. El 5'-trifosfato de adenosina (ATP) se obtuvo en (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO). El péptido JAKtido (secuencia peptídica, FITC-KGGEEYFELVKK) 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 en (American Peptide Company, Sunnyvale, CA). El reactivo de recubrimiento 3 se adquirió en (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA).
- 30

Procedimientos

Se usó un ensayo de cambio en la movilidad peptídica para cuantificar la fosforilación del JAKtido (JAK2 y JAK3) o del péptido IRS-1 (JAK1 y Tyk2). Las reacciones se realizaron en una placa de 384 pocillos (Matrical MP-101) en un

volumen total de 10 µl. Las mezclas de reacción contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, albúmina sérica bovina (BSA) al 0,01 %, Tween-20 al 0,0005 %, ATP (4 µM para JAK2 y JAK3, 40 µM para JAK1 y 7 µM para Tyk2), DMSO al 2 % y sustrato peptídico 1 µM (JAKtido para JAK2 y JAK3 y péptido IRS-1 para JAK1 y Tyk2). Los compuestos se diluyeron sucesivamente en dimetilsulfóxido al 100 % y se ensayaron en una respuesta a 11 dosis puntuales por duplicado o por cuadruplicado (se añadieron 200 nl de compuesto / DMSO por 10 µl de reacción). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de enzima hasta la concentración final de JAK2 2 nM, de JAK3 1 nM, de Tyk2 12 nM o de JAK1 20 nM. El ensayo se realizó durante 240 minutos para la JAK1, 150 minutos para la JAK2, 90 minutos para la JAK3 y 70 minutos para la Tyk2. Los ensayos se detuvieron en los momentos específicos con 20 µl de HEPES 140 mM, EDTA 22,5 mM y un 0,15 % de reactivo de recubrimiento 3. Las placas se colocaron en un instrumento LabChip 3000 (LC3000) de (Caliper Life Sciences) para medir la formación del péptido fosforilado. Los datos se analizaron mediante el uso del programa informático Hits Well Analyzer de (Caliper Life Sciences) para obtener la cantidad de producto formado.

Entonces los datos se importaron a una aplicación interna en la que cada punto de dato es expresado como el % de inhibición basado en controles no inhibidos y no enzimáticos. Entonces se ajustaron los datos de dosis-respuesta mediante el uso de una ecuación lógica de 4 parámetros (Ecuación 1) para determinar una CI₅₀.

Ecuación 1:

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

en la que máx es el valor ajustado no inhibido, mín es el valor de inhibición completa ajustado, y s es el factor de la pendiente.

Usando este protocolo se generaron los siguientes resultados:

Ejemplo	JAK3:CI50 (µM)	JAK2:CI50 (µM)	JAK1:CI50 (µM)
1	0,224	0,0454	0,01
2	0,166	0,0149	0,00182
3	0,257	0,0286	0,00225
4	0,139	0,00917	0,00301
5	0,188	0,017	0,00378
6	0,101	0,0118	0,00422
7	0,137	0,0113	0,00444
8	0,403	0,0323	0,00605
9	0,531	0,0397	0,0105
10	0,301	0,0341	0,011
11	0,424	0,0619	0,0135
12	0,511	0,0555	0,0165
13	0,563	0,0553	0,0174
14	0,148	0,0205	0,00465
15	0,0878	0,012	0,00287
16	0,182	0,0294	0,0135
17	0,332	0,0442	0,0163
18	0,175	0,0275	0,0213

ES 2 461 967 T3

(Continuación)

Ejemplo	JAK3:CI50 (μM)	JAK2:CI50 (μM)	JAK1:CI50 (μM)
19	0,376	0,0579	0,0093
20	0,0961	0,0381	0,00958
21	0,14	0,0524	0,0103
22	0,241	0,0324	0,0152
23	0,342	0,0305	0,0186
24	0,0558	0,00455	0,00165
25	0,228	0,0574	0,0186
26	0,175	0,0394	0,019
27	0,0543	0,00747	0,00219
28	0,121	0,0222	0,00872
29	0,514	0,051	0,0167
30	0,221	0,0476	0,0165
31	0,154	0,019	0,00367
32	0,144	0,0236	0,00434
33	0,192	0,0242	0,00495
34	0,224	0,0247	0,00676
35	0,622	0,0761	0,00685
36	0,294	0,0414	0,0077
37	0,212	0,0333	0,00873
38	0,145	0,0554	0,00913
39	0,24	0,0306	0,00979
40	0,208	0,0298	0,0107
41	0,292	0,123	0,0116
42	0,427	0,0557	0,0145
43	0,517	0,0532	0,0149
44	0,641	0,112	0,0151
45	0,49	0,0497	0,0153
46	0,355	0,0184	0,0156
47	1,06	0,174	0,0161
48	0,267	0,066	0,0196
49	0,526	0,0642	0,0214
50	0,633	0,0806	0,0216
51	0,237	0,0202	0,0233

(Continuación)

Ejemplo	JAK3:CI50 (μM)	JAK2:CI50 (μM)	JAK1:CI50 (μM)
52	0,762	0,107	0,024
53	0,119	0,0347	0,0115
54	0,162	0,0542	0,0193
55	0,201	0,0341	0,0114
56	0,114	0,0366	0,0107
57	0,174	0,0275	0,00733

Modelo de artritis en ratón inducida por colágeno

Se obtienen ratones macho DBA/1 de 8 - 10 semanas de edad (18 - 22 g) en Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) y se les proporciona alimento y agua *ad libitum*. Los ratones son inmunizados subcutáneamente con 50 μg de colágeno de tipo II de pollo (Dr. Marie Griffiths, Universidad de Utah) emulsionado en coadyuvante completo de Freund (Sigma, St. Louis, MO), y se revacunaron 21 días después con 50 μg del mismo antígeno en coadyuvante incompleto de Freund (Sigma). El compuesto es resuspendido en metilcelulosa al 0,5 % / Tween-20 al 0,025 % (Sigma) que contiene ácido cítrico monohidratado 50 mM, pH 3 (Fisher Scientific; Pittsburgh, PA). A los ratones se les administra vehículo o dosis variables del compuesto mediante alimentación oral forzada, y la enfermedad es monitorizada diariamente, comenzando el día 35 tras la inmunización. La gravedad se evalúa en una escala de 0 - 3 en cada pata (puntuación máxima de 12/ratón), en la que 0 = sin síntomas, 1 = enrojecimiento o hinchamiento de los dedos de la pata, 2 = gran hinchamiento o deformidad de toda la pata, 3 = anquilosis de la articulación, y se expresa como la puntuación de gravedad media para cada grupo de tratamiento. Se calcula el área bajo la curva (AUC) en el transcurso temporal de la gravedad de la enfermedad para cada dosis de compuesto, y se usa el porcentaje de actividad de control como una medida de la eficacia.

Según se usa en este documento, la referencia a "un" o "uno" significa "uno o más." En toda su extensión, el plural y el singular deben tratarse como intercambiables, aparte de la indicación del número.

Como comprenderá el experto en la técnica, para cualquiera y todos los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todo los intervalos desvelados en este documento también engloban cualquiera y todos los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos, así como los valores individuales que forman el intervalo, particularmente los valores enteros. Puede reconocerse fácilmente que cualquier intervalo enumerado describe suficientemente y permite que el mismo intervalo se rompa en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc., iguales. Como un ejemplo no limitante, cada intervalo analizado en este documento puede romperse fácilmente en un tercio menor, un tercio intermedio y un tercio superior, 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. Como también comprenderá el experto en la técnica, todas las indicaciones tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que", "más que", "o más" y similares, incluyen el número indicado y se refieren a los intervalos, que pueden romperse subsiguientemente en los subintervalos según se ha analizado anteriormente. De la misma forma, todas las proporciones desveladas en este documento también incluyen todas las subproporciones que entren, en la proporción más amplia.

El experto en la técnica también apreciará fácilmente que cuando los miembros están agrupados entre sí de una forma común, tal como en un grupo de Markush, la presente invención engloba no sólo el grupo completo o citado como un todo, sino cada miembro del grupo individualmente y todos los posibles subgrupos del grupo principal. Adicionalmente, para todos los propósitos, la presente invención engloba no sólo el grupo principal, sino también el grupo principal carente de uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también contempla la exclusión explícita de uno o más de cualquier miembro del grupo en la invención reivindicada.

Como comprenderá el experto, todas las cifras, incluyendo aquellas que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, las condiciones de reacción, y así sucesivamente, son aproximaciones y se entienden como modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". Estos valores pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que el experto en la técnica busca obtener mediante la utilización de las presentes enseñanzas de la presente invención. También se entiende que dichos valores contienen inherentemente una variabilidad resultante necesariamente de las desviaciones típicas que se encuentran en sus respectivas mediciones de ensayo.

La anterior descripción detallada de las formas de realización sólo pretende familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención, sus principios y su aplicación práctica, de forma que otros expertos en la técnica pueden adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, ya que serán más adecuadas para los requisitos de un uso

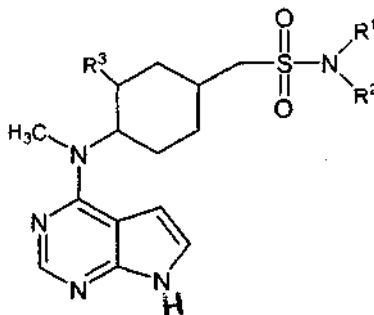
en particular. La presente invención, por lo tanto, no está limitada a las formas de realización anteriores, y puede ser modificada de diversas formas.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Pfizer, Inc.
Xie, Jin
Michele, Promo A.
Jacobsen, Eric J.
Huang, Horng-Chih
10 Maddux, Todd
- <120> Compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina.
- <130> PC33996A
- 15 <140> 61/287924
<141> 18-12-2009
- <160> 2
- 20 <170> PatentIn versión 3.4
- <210> 1
<211> 14
25 <212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Péptido sintético FITC
- 30 <400> 1
- Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys**
1 5 10
- 35 <210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial
- 40 <220>
<223> Péptido sintético 5-FAM
- <400> 2
- Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly**
1 5 10
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y cuando R¹ es hidrógeno, entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆), haloalqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆);

10 cuando R¹ es alquilo (C₁-C₆), entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo y heterociclilalquilo (C₁-C₆);

15 en el que cicloalquilo (C₃-C₆), dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcocarbonilamino (C₁-C₆);

y en el que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcocarbonilamino (C₁-C₆);

20 en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), aminosulfonilo y alquilaminosulfonilo (C₁-C₆);

en el que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), amino y alquilamino (C₁-C₆); y

25 en el que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) y heterociclilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno alquilo y (C₁-C₆); y

30 cuando R¹ es hidrógeno, entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), haloalqueno (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahydrofuranoilmetilo y piridinilmetilo;

35 y cuando R¹ es (C₁-C₆) alquilo, entonces R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), piracinilmetilo y piridinilmetilo;

40 en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, dondequiera que estén presentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcocarbonilamino (C₁-C₆); y en el que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcocarbonilamino (C₁-C₆);

en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo;

45 en el que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracino, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo y tetrahydrofuranoilo, dondequiera que estén presentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más

- sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en el que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 5
3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que
- R¹ es hidrógeno;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆) y haloalqueno (C₁-C₆);
 en el que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 10
4. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en el que
- R¹ es hidrógeno;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₅-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₅-C₆), alqueno (C₁-C₆) y haloalqueno (C₁-C₆);
 en el que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y (alcóxicarbonilamino C₁-C₆); y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 15
5. El compuesto o sal de la reivindicación 4, en el que
- R¹ es hidrógeno;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilmetilo y trifluorobutenilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 20
6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que
- R¹ es alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) y haloalqueno (C₁-C₆);
 en el que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 30
7. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que
- R¹ es alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), y hidroxialquilo (C₁-C₆);
 en el que el cicloalquilo (C₃-C₆) en cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcóxicarbonilamino (C₁-C₆); y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 35
8. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que
- R¹ es alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) e hidroxialquilo (C₁-C₆); y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).
- 40
9. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que
- R¹ es metilo;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo e hidroxietilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 45
10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que
- R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 50

en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆) y alcocarbonilamino (C₁-C₆); y

5 en el que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxialquilo (C₁-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), y alcocarbonilamino (C₁-C₆); y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y

10 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

15 en el que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

12. El compuesto o sal de la reivindicación 11, en el que R¹ es hidrógeno.

13. El compuesto o sal de la reivindicación 11, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

25 en el que cuando R¹ es hidrógeno y R² es ciclobutilo, entonces el ciclobutilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilo, fenilo, fluorofenilo, fenilmetilo y terc-butoxicarbonilamino; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

R¹ es hidrógeno;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, fluorofenilciclopentilo, hidroxipropilciclohexilo y terc-butoxicarbonilaminociclobutilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

35 16. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆), heterociclilo y heterocicliilalquilo (C₁-C₆); y

40 en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo;

en el que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y

45 en el que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) y heterocicliilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

50 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₆); y

en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y aminosulfonilo; y

55 en el que el alquilo (C₁-C₆) en fenilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y

R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₄);
 en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 5 seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, cloro, flúor, hidroxilo, metilo,
 trifluorometilo, cianometilo, metoxi y aminosulfonilo; y
 en el que el alquilo (C₁-C₄) en fenilalquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más
 seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en fluoro e hidroxilo; y
 R³ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo y fenilalquilo (C₁-C₄);
 en el que fenilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en ciano, cloro, flúor, hidroxilo, metilo,
 trifluorometilo, cianometilo, metoxi y aminosulfonilo; y
 en el que el alquilo (C₁-C₄) en fenilalquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más
 seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en fluoro e hidroxilo; y
 R³ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en heterociclilo y heterocicilalquilo (C₁-C₆); y
 en el que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más
 20 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi
 (C₁-C₆) y amino; y
 25 en el que el alquilo (C₁-C₆) en heterocicilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más
 seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

21. El compuesto o sal de la reivindicación 20, en el que

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 30 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en un anillo de heterociclilo de 3 - 12 miembros y un anillo
 de heterocicilalquilo (C₁-C₆) de 3 - 12 miembros; y
 en el que heterociclilo, dondequiera que esté presente, está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi
 (C₁-C₆) y amino; y
 35 en el que el alquilo (C₁-C₆) en heterocicilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente más
 seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 40 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo,
 pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, tetrahydrofuranoílo, indolilalquilo (C₁-C₆), indazolilalquilo (C₁-
 C₆), piridinilalquilo (C₁-C₆), pirimidinilalquilo (C₁-C₆), piracinilalquilo (C₁-C₆), pirazolilalquilo (C₁-C₆), 3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]dioxepinilalquilo (C₁-C₆) y tetrahydrofuranoilalquilo (C₁-C₆); y
 45 en el que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo,
 tetrahydrofuranílo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y
 en el que el alquilo (C₁-C₆) en indolilalquilo (C₁-C₆), indazolilalquilo (C₁-C₆), piridinilalquilo (C₁-C₆),
 pirimidinilalquilo (C₁-C₆), piracinilalquilo (C₁-C₆), pirazolilalquilo (C₁-C₆), 3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]dioxepinilalquilo (C₁-C₆) y tetrahydrofuranilalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un
 50 sustituyente más seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo e hidroxilo; y
 R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);
 R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2H-
 55 benzo[b][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo,
 tetrahydrofuranoilmetilo y piridinilmetilo; y

en el que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo y tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y amino; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆).

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

R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R² está seleccionado de entre el grupo que consiste en indolilo, indazolilo, piridinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, indolilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y piridinilmetilo;

10 en el que indolilo, indazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo y tetrahidrofuranilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y amino; y R³ seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

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

- 15 N-(ciclopropilmetil)-1-{cis-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il) metansulfonamida;
N-(2-hidroxietil)-N-metil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-N-metil-1-(trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)
metansulfonamida;
- 20 N-metil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida;
N-metil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piracin-2-ilmetil) metansulfonamida;
N,N-dimetil((1*r*,4*r*)-4-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) metansulfonamida;
N-ciclopropil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[trans-4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-1-(trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)
25 metansulfonamida;
(3-[[{(trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]amino]ciclobutil) carbamato de
terc-butilo;
N-[(1*R*,2*R*)-2-(4-fluorofenil)ciclopentil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
- 30 N-(1-bencilciclobutil)-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil] metansulfonamida;
-2-[[{(trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil)metil)sulfonil]amino]etil) bencensulfonamida;
N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 35 N-[2-(2-metoxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)aminolciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
- 40 N-[2-fluoro-2-(3-fluorofenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-fluoro-2-(4-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil} metansulfonamida;
- 45 N-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletil) metansulfonamida;
N-bencil-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(4-metoxibencil)-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 50 N-[4-(cianometil)fenil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-(4-cianofenil)-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(4-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(2-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
- 55 N-[2-(3-clorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
N-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
metansulfonamida;
- 60 N-[3-(2-metoxifenil)propil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1-{trans-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
1-{cis-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(2-feniletil) metansulfonamida;
N-bencil-1-{cis-4-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;

- N-(4-metoxibencil)-1-{is-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-(piridin-3-ilmetil) metansulfonamida;
 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-1H-pirazol-5-ilmetansulfonamida;
 5 N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-1H-indol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(6-cloropiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-1H-indazol-5-il-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
 metansulfonamida;
 10 N-(6-metoxipiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-(6-metilpiridin-3-il)-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[(5-metilpiracin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 15 1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]
 metansulfonamida;
 N-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil} metansulfonamida;
 N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
 metansulfonamida; y
 N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-{trans-4-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclohexil}
 20 metansulfonamida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
27. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en medicina.
- 25 28. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, artritis, trastornos tiroideos autoinmunes, cáncer, diabetes, leucemia, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, linfoma, trastornos mieloproliferativos, lupus, mieloma múltiple, esclerosis múltiple, artrosis, septicemia, cáncer de próstata, enfermedad autoinmune de los linfocitos T, enfermedades inflamatorias, rechazo agudo y crónico de trasplantes de aloinjertos, trasplante de médula ósea, apoplejía, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia, bronquitis, enfermedades víricas, diabetes de tipo I, complicaciones de la diabetes, asma, enfermedad de Crohn, xerofthalmia, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo tras el trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante o colitis ulcerosa.
- 30