

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 331**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/02** (2006.01)

**C07D 491/02** (2006.01)

**C07D 498/08** (2006.01)

**C07D 513/02** (2006.01)

**C07D 515/02** (2006.01)

**A01N 43/42** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2005 E 05854854 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 1828181**

54 Título: **Pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-aminas y pirrolo[2,3-b]pirimidina-4-il-aminas como inhibidores de la Janus quinasas**

30 Prioridad:

**22.12.2004 US 638474 P**

**13.10.2005 US 726289 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.05.2015**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)  
1801 Augustine Cut-Off  
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**RODGERS, JAMES D.;  
WANG, HEISHENG;  
COMBS, ANDREW P. y  
SPARKS, RICHARD B.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 536 331 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).

**Pirrolo[2,3-b]piridina-4-il-aminas y pirrolo[2,3-b]pirimidina-4-il-aminas como inhibidores de la Janus quinasas****Descripción**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

10 La presente invención proporciona pirrolo[2,3-b]piridina-4-il aminos y pirrolo[2,3-b]pirimidina-4-il aminos que modulan la actividad de las Janus quinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las Janus quinasas incluyendo, por ejemplo, enfermedades relacionadas con la inmunidad, trastornos de la piel y cáncer.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 El sistema inmune responde a lesiones y amenazas de patógenos. Las citoquinas son polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular que estimulan las respuestas biológicas en virtualmente todos los tipos de células. Por ejemplo, las citoquinas regulan muchas de las vías implicadas en la respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis. Las citoquinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto las respuestas proinflamatorias como las antiinflamatorias para permitir al huésped reaccionar apropiadamente a los patógenos.

25 El enlace de una citoquina a su receptor de superficie celular inicia cascadas de señalización intracelular que transducen la señal extracelular al núcleo, llevando finalmente a cambios en la expresión génica. La vía que involucra la familia de Janus quinasas de proteínas tirosina quinasas (JAKs) y Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STATs) está implicada en la señalización de un amplio intervalo de citoquinas. Generalmente, los receptores de citoquinas no tienen actividad de tirosina quinasa intrínseca, y por lo tanto requieren quinasas asociadas a receptores para propagar la cascada de fosforilación. Las JAKs cumplen esta función. Las citoquinas enlazan con sus receptores, provocando la dimerización del receptor, y esto permite a las JAKs fosforilar entre sí así como a los motivos de tirosina específicos dentro de los receptores de citoquina. Los STATs que reconocen estos motivos de fosfotirosina son reclutados al receptor, y son entonces ellos mismos activados por un evento de fosforilación de tirosina dependiente de las JAKs. En el momento de la activación, los STATs disocian de los receptores, dimerizan y translocan al núcleo para enlazar con sitios de ADN específicos y alterar la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

35 La familia JAK juega un papel en la regulación dependiente de la citoquina de la proliferación y función de células implicadas en la respuesta inmune. Actualmente, hay cuatro miembros de la familia JAK mamíferos conocidos: JAK1 (también conocida como Janus quinasa-1), JAK2 (también conocida como Janus quinasa-2), JAK3 (también conocida como Janus quinasa, leucocito; JAKL; L-JAK y Janus quinasa-3) y TYK2 (también conocida como proteína-tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK varían en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología JAL (JH) conservados; uno de estos es un dominio de quinasa catalítico funcional, y el otro es un dominio de pseudoquinasa que sirve potencialmente como una función reguladora y/o sirve como un sitio de acoplamiento para STATs (Scott, Godshall et al. 2002, supra).

45 Mientras que la JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, la JAK3 se informa que se expresa preferiblemente en células asesinas naturales (NK) y células T no en reposo, sugiriendo un papel en la activación linfóide (Kawamura, M., D. W. McVicar, et al. (1994). "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." Proc Natl Acad Sci U S A 91(14): 6374-8).

50 Las respuestas inmunes e inflamatorias estimuladas por citoquinas no sólo contribuyen a la defensa del huésped normal, también juegan papeles en la patogénesis de enfermedades: patologías como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) surge de la hipoactividad y la supresión del sistema inmune, y una respuesta inmune/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y psoriásica, asma y lupus eritematoso sistémico, así como enfermedades como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." Arthritis Res 2(1): 16-32). Además, los síndromes con una presentación mixta de enfermedad autoinmune e inmunodeficiencia son bastante comunes (Candotti, F., L. Notarangelo, et al. (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." J Clin Invest 109(10): 1261-9). Así, los agentes terapéuticos están dirigidos típicamente al aumento o supresión de las vías inmunes e inflamatorias, como corresponde.

60 Las deficiencias en la expresión de los miembros de la familia JAK están asociados con estados de enfermedad. Los ratones Jak1<sup>-/-</sup> son retrasados al nacer, no amamantan y mueren en el período perinatal Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998). "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." Cell 93(3): 373-83). Los embriones de ratón Jak2<sup>-/-</sup> son anémicos y

65

mueren alrededor del día 12,5 postcoito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los fibroblastos deficientes de JAK2 no responden al IFN $\gamma$ , aunque las respuestas al IFN $\alpha/\beta$  e IL-6 no se ven afectadas. La JAK2 funciona en la transducción de señales de un grupo específico de receptores de citoquinas requeridos en la eritropoyesis definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, et al. (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, et al. (1998). *Cell* 93(3): 385-95.). La JAK3 parece que juega un papel en el desarrollo normal y función de los linfocitos B y T. Se ha informado que las mutaciones de JAK3 son responsables de inmunodeficiencia combinada grave recesiva autosómica (SCID) en humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, et al. (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

La vía JAK/STAT, y en particular los cuatro miembros de la familia JAK, se cree que juegan un papel en la patogénesis de la respuesta asmática. Las respuestas inmunes inapropiadas que caracterizan el asma son orquestadas por un subconjunto de células auxiliares T CD4+ denominadas células T auxiliares 2 (Th2). LA señalización a través del receptor de citoquinas IL-4 estimula a la JAK1 y JAK3 para activar el STAT6, y la señalización a través de la IL-12 estimula la activación de la JAK2 y TYK2, y la fosforilación posterior del STAT4. El STAT4 y STAT6 controlan múltiples aspectos de la diferenciación de células auxiliares CD4+ (Pernis, A. B. and P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10): 1279-83). Además, se descubrió que los ratones deficientes en TYK2 tenían inflamación de las vías respiratorias alérgica mediada por células Th2 (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2): 1077-83).

[009] La vía JAK/STAT, y en particular la JAK3, también juega un papel en cánceres del sistema inmune. En leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL), las células T CD4+ humanas adquieren un fenotipo transformado, un evento que se correlaciona con la adquisición de fosforilación constitutiva de las JAKs y STATs. Además, se demostró una asociación entre la activación y progresión del ciclo celular de JAK3 y STAT-1, STAT-3, y STAT-5 tanto por tinción con yoduro de propidio e incorporación de bromodesoxiuridina en células de cuatro pacientes de ATLL probados. Estos resultados implican que la activación de JAK/STAT está asociada con la replicación de células leucémicas y que los enfoques terapéuticos dirigidos a la inhibición de JAK/STAT puede considerarse que detienen el crecimiento neoplásico (Takemoto, S., J. C. Mulloy, et al. (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902).

La transducción de la señal de bloqueo a nivel de las quinasas JAK mantiene la promesa de desarrollar tratamientos para cánceres humanos. Las citoquinas de la familia de la interleucina 6 (IL-6), que activa el transductor de señal gp130, son factores de crecimiento y supervivencia principales para las células de mieloma múltiple humano (MM). La transducción de señal del gp130 se cree que implica a JAK1, JAK2 y TYK2 y los efectores hacia abajo STAT3 y las vías de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). En las líneas celulares MM dependientes de IL-6 tratadas con la tirfostina AG490 inhibidora de JAK2, la actividad de quinasa de la JAK2 y la fosforilación de ERK2 y STAT3 se inhibieron. Además, la proliferación celular se suprimió y se indujo apoptosis. (De Vos, J., M. Jourdan, et al. (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor typhostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). Sin embargo, en algunos casos, la AG490 puede inducir la inactividad de células tumorales y realmente entonces protegerlas de su muerte.

[011] La focalización farmacológica de la Janus quinasa 3 (JAK3) se ha empleado con éxito para controlar el rechazo de aloinjertos y la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Además de su implicación en la señalización de receptores de citoquinas, la JAK3 está implicada en la vía de señalización de CD40 de monocitos de sangre periférica. Durante la maduración inducida por CD40 de células dendríticas mieloides (DCs), se induce la actividad de la JAK3 y aumenta su expresión de molécula coestimuladora. Se observan producción de IL-12 y capacidad estimuladora alogénica. Un inhibidor de JAK3 racionalmente diseñado WHI-P-154 evitó estos efectos deteniendo los DCs a un nivel inmaduro, sugiriendo que las terapias inmunosupresoras dirigidas a la tirosina quinasa JAK3 pueden también afectar a la función de las células mieloides. (Saemann, M. D., C. Diakos, et al. (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). En el sistema de modelo de ratón, la JAK3 también mostró ser un objetivo molecular importante para el tratamiento de la diabetes mellitus autoinmune dependiente de la insulina (tipo 1). El inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente JANEX-1 mostro actividad inmunomoduladora potente y retrasó el comienzo de la diabetes en modelo de ratón NOD de diabetes autoinmune tipo 1. (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Se ha sugerido que la inhibición de la tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastorno mieloproliferativo (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397) incluye la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloides con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES) y la enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD). Aunque se piensa que el trastorno mieloproliferativo (como PV, TE y MMM) es causado por mutación somática adquirida en progenitores hematopoyéticos, la base genética para estar enfermedades no se

5 conoce. Sin embargo, se ha informado que las células hematopoyéticas de una mayoría de pacientes con PV y un número significativo de pacientes con ET y MMM poseen una mutación de activación somática recurrente en la tirosina quinasa JAK2. También se ha informado que la inhibición de la quinasa JAK2V617F con un inhibidor de molécula pequeño lleva a la inhibición de la proliferación de células hematopoyéticas, sugiriendo que la tirosina quinasa JAK2 es un objetivo potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

10 La inhibición de las quinasas Jak también se prevé que tenga beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de trastornos inmunes de la piel como psoriasis y sensibilización de la piel. En la psoriasis vulgar, la forma más común de psoriasis, se ha aceptado generalmente que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas psoriásicas asociadas (Gottlieb, A.B., et al, Nat Rev Drug Disc., 4:19-34). Las placas psoriásicas contienen un infiltrado inmune significativo, incluyendo leucocitos y monocitos, así como múltiples capas epidérmicas con proliferación de queratinocitos aumentada. Mientras que la activación inicial de células inmunes en la psoriasis tiene lugar por un mecanismo definido enfermo, el mantenimiento se cree que es dependiente de un número de citoquinas inflamatorias, además de varias quimioquinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675). Muchos de estos, incluyendo interleucinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18, y -23 así como GM-CSF e IFNg, señalizan a través de las Janus quinasas (Jak) (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74). Como tal, la transducción de la señal de bloqueo al nivel de las quinasas Jak puede resultar en beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de psoriasis u otros trastornos inmunes de la piel.

20 Se ha sabido que ciertos agentes terapéuticos pueden causar reacciones inmunes como erupción cutánea o diarrea en algunos pacientes. Por ejemplo, la administración de algunos nuevos agentes anti-cancerígenos dirigidos como Iressa, Erbitux, y Tarceva ha inducido erupción acneiforme en algunos pacientes. Otro ejemplo es que algunos agentes terapéuticos usados tópicamente inducen irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización de contacto alérgica. Para algunos pacientes, estas reacciones inmunes pueden ser molestas, pero para otros, las reacciones inmunes como las erupciones o la diarrea pueden resultar en la incapacidad para continuar el tratamiento. Aunque la fuerza impulsora detrás de estas reacciones inmunes no se ha dilucidado completamente actualmente, estas reacciones inmunes están ciertamente ligadas con el infiltrado inmune. A la luz de la vía JAK/STAT, también se ha previsto que la inhibición de las quinasas Jak, como la administración tópica o sistémica de un inhibidor de Jak, puede evitar o aliviar los efectos secundarios de las reacciones inmunes (irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis de contacto, sensibilización de contacto alérgica o diarrea) causados por algunos otros agentes terapéuticos. El inhibidor de Jak puede ser administrado antes, durante o después del tratamiento de los otros terapéuticos para evitar o reducir los efectos secundarios.

35 Los inhibidores de las Janus quinasas o quinasas relacionadas son ampliamente buscados y varias publicaciones informan de clases efectivas de compuestos. Por ejemplo, se informa de ciertos inhibidores en las US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205 y WO 01/42246.

40 Por lo tanto, son necesarios continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban las Janus quinasas que actúen como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, trastornos de tiroides autoinmunes, enfermedad de Alzheimer), enfermedades que implican respuestas inflamatorias hiperactivas (por ejemplo eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunes (por ejemplo erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otros agentes terapéuticos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente están dirigidos hacia estos y otros fines.

## RESUMEN DE LA INVENCION

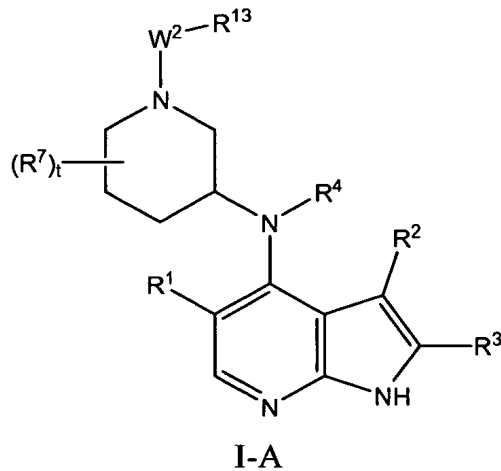
50 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I-A:

50

55

60

65



20 o formas de sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que los miembros constituyentes se proporcionan a continuación.

25 La presente invención proporciona además composiciones que comprenden la Fórmula I-A y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I-A pueden ser usados en métodos para modular una actividad de la JAK que comprende poner en contacto JAK con un compuesto de la Fórmula I-A.

30 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos para tratar una enfermedad en un paciente, donde la enfermedad está asociada con la actividad de la JAK, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-A.

35 La presente invención proporciona además composiciones para la administración tópica donde las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula I-A y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para tratar trastornos cutáneos en un paciente administrando tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-A.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I-A para su uso en una terapia.

45 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I-A para la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

**BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

50 La Figura 1 muestra la actividad sistémica y tópica de un inhibidor de JAK en el modelo DTH de murina para dermatitis.

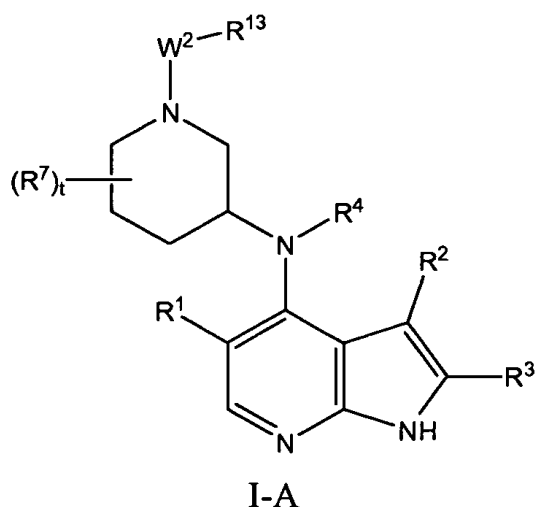
La Figura 2 muestra datos de la inhibición por un inhibidor de JAK de los cambios transcripcionales asociados con orejas desafiadas inmunes en el modelo murino de DTH.

**DESCRIPCION DETALLADA**

55 La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula I-A:

60

65



o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es metilo;

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NR<sup>12</sup> o CONR<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de OH, CN, NO<sub>2</sub>, amino, (alquilo C<sub>1-4</sub>)amino, (dialquilo C<sub>2-8</sub>)amino, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

en donde t es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, A es CR<sup>1</sup>.

En algunas realizaciones,  $R^1$  es H.

5

En algunas realizaciones,  $R^2$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es metilo.

10

En algunas realizaciones,  $W^2$  es  $SO_2 CO$ ,  $COO$ ,  $C(S)NR^{12}$  o  $CONR^{12}$ .

En algunas realizaciones  $W^2$  es  $SO_2 CO$ ,  $COO$ ,  $C(S)NH$ ,  $CONH$  o  $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})-$ .

15

En algunas realizaciones  $W^2$  es  $SO_2$  o  $CO$ .

20

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$ , (alquilo  $C_{1-6})-CN$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NO_2$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-SR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)R^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2R^b$ , o -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2NR^cR^d$ .

25

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

30

alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$ , (alquilo  $C_{1-6})-CN$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NO_2$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-SR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)R^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2R^b$ , y -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2NR^cR^d$ .

35

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  es arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

40

alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$ , (alquilo  $C_{1-6})-CN$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NO_2$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-SR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)R^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2R^b$ , y -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2NR^cR^d$ .

45

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

55

alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$ , (alquilo  $C_{1-6})-CN$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NO_2$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-SR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-C(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-OC(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)R^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-NR^cC(O)OR^a$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)R^b$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)NR^cR^d$ , -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2R^b$ , y -(alquilo  $C_{1-6})-S(O)_2NR^cR^d$ .

60

En algunas realizaciones,  $R^{13}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, halo,  $CN$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)R^d$ ,  $S(O)_2R^b$  y -(alquilo  $C_{1-6})-CN$ .

65

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, heteroariloxi, ariloxi, alquilo -SC<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)-C<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)OC<sub>1-6</sub>, alquilo -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, alquilo -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, heteroariloxi, ariloxi, alquilo -SC<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)-C<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)OC<sub>1-6</sub>, alquilo -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, alquilo -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, heteroariloxi, ariloxi, alquilo -SC<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)-C<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)OC<sub>1-6</sub>, alquilo -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, alquilo -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, heteroariloxi, ariloxi, alquilo -SC<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)-C<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)OC<sub>1-6</sub>, alquilo -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, alquilo -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es OH o CN.

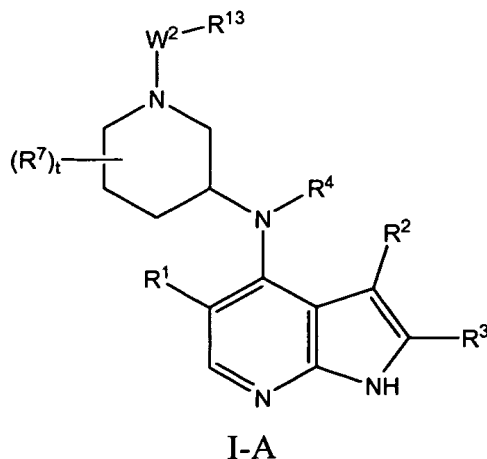
En algunas realizaciones:

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NR<sup>12</sup> o CONR<sup>12</sup>; y

R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I de la presente invención tienen la estructura de Fórmula I-A:



donde t es 0, 1 ó 2.



En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula I-A en donde:

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NR<sup>12</sup> o CONR<sup>12</sup>;

R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

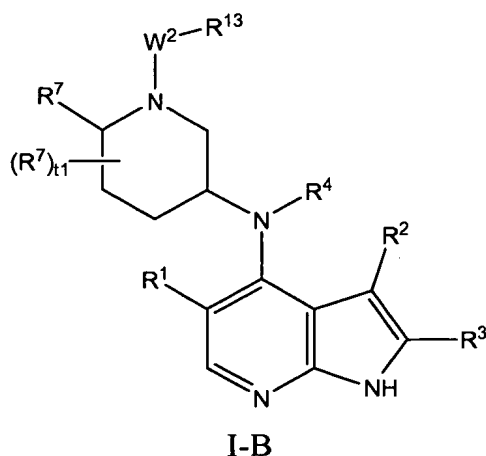
alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; y t es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, t es 0.

En algunas realizaciones, t es 1.

En algunas realizaciones, t es 2.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen la estructura de Fórmula I-B:



donde t es 0 ó 1.

En algunas realizaciones adicionales, los compuestos de la invención tienen la Fórmula I-B en donde:

R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>CO)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN;

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NH, CONH o CON(alquilo C<sub>1-4</sub>); y

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, t1 es 0.

En algunas realizaciones t1 es 1.

En varios lugares en la presente especificación, se divulgan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una subcombinación individual de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se pretende

específicamente que divulgue individualmente metilo, etilo alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

Para compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una fracción diferente seleccionada del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, donde una estructura se describe como que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes fracciones seleccionadas del grupo de Markush definido para R.

Se apreciará además que ciertas características de la invención que están, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, pueden también proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que están, por brevedad, descritas en el contexto de una única realización, pueden también ser proporcionadas separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se pretende que se refiera a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, nbutilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a alrededor de 20, de 2 a alrededor de 20, de 1 a alrededor de 10, de 1 a alrededor de 8, de 1 a alrededor de 6, de 1 a alrededor de 4 o de 1 a alrededor de 3 átomos de carbono. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente.

Como se usa en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces de carbono-carbono dobles. Grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, ciclohexanol, y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo alquenilo bivalente.

Como se usa en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces de carbono-carbono triples. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo alquinilo bivalente.

Como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> y similares.

Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo que tiene 2, 3 ó 4 anillos fusionados) como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a alrededor de 20 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados). También incluidas en la definición de cicloalquilo están fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo benzo derivados de pentano, penteno, hexano y similares. Se pueden oxidar uno o más átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo, por ejemplo, que tienen un sustituyente oxo o sulfido. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares.

Como se usa en la presente, grupos "heteroarilo" se refieren a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro del anillo de heteroátomo como sulfuro, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos o policíclicos (por ejemplo que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Cualquier átomo N que forma anillos en un grupo heteroarilo también puede ser oxidado para formar una fracción N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de alrededor de 3 a alrededor de 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7 o de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7, o de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a alrededor de 4, de 1 a alrededor de 3, o de 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo que forma anillos como un átomo de O, N o S, Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Cualquier heteroátomo que forma anillos o átomo de carbono que forma anillos de un grupo heterocicloalquilo puede también ser oxidado por uno o dos sustituyentes oxo o sulfido. Grupos "heterocicloalquilo" ejemplares incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, enzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y

similares. También incluidos en la definición de heterocicloalquilo están fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de heterociclos como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de alrededor de 3 a alrededor de 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7 ó de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a alrededor de 4, de 1 a alrededor de 3 ó de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces triples.

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es  $\text{OCF}_3$ .

Como se usa en la presente, "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo. Un ejemplo de grupo ariloxi es fenoxi.

Como se usa en la presente, "heteroariloxi" se refiere a un grupo -O-heteroarilo. Un ejemplo de grupo heteroariloxi es piridin-2-iloxi o piridin-3-iloxi.

Como se usa en la presente, "amino" se refiere a  $\text{NH}_2$ .

Como se usa en la presente, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

Como se usa en la presente, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo.

Como se usa en la presente, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo.

Como se usa en la presente, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo.

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterocicloalquilo.

Como se usa en la presente, "acilo" se refiere a -C(O)-alquilo.

Como se usa en la presente, "aciloxi" se refiere a -OC(O)-alquilo.

Como se usa en la presente, "acilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y diastereómeros, se pretende a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos de cómo preparar formas ópticamente activas de materiales de partida ópticamente activas se conocen en la técnica, como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos dichos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros cis y trans geométricos de los compuestos de la presente invención se describen y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye recristalización fraccional usando un "ácido de resolución quirál" que es un ácido orgánico que forma sales, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos camforsulfónicos ópticamente activos como el ácido  $\beta$ -camforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol,

norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

5 La resolución de mezclas racémicas puede llevarse también a cabo por la elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de solvente de elución adecuada se puede determinar por alguien experto en la técnica.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, como tautómeros ceto-enol.

10 Los compuestos de la invención pueden también incluir todos los isotipos de átomos que aparecen en los intermediarios o compuestos finales. Los isotipos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isotipos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

15 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

20 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usan en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de compuestos divulgados en donde el compuesto padre es modificado convirtiendo una fracción de base o ácido existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos como aminas; sales alcali u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente activas de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto padre formadas, por ejemplo, de ácidos no tóxicos inorgánico u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas del compuesto padre que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse reaccionando las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

35 Como se usan en la presente, "profármacos" se refieren a cualquier portador enlazado covalentemente que libera el fármaco padre activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden ser preparando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o en vivo, a los compuestos padre. Los profármacos incluyen compuestos en donde los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo se enlazan a cualquier grupo respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se trata en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

45 *Síntesis*

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánicas conocidas y pueden ser sintetizadas de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

50 Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por alguien experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, los solventes adecuados se pueden seleccionar para un paso de reacción particular.

60 La preparación de compuestos de la invención pueden implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados puede determinarse fácilmente por alguien experto en la técnica. La química de los grupo protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

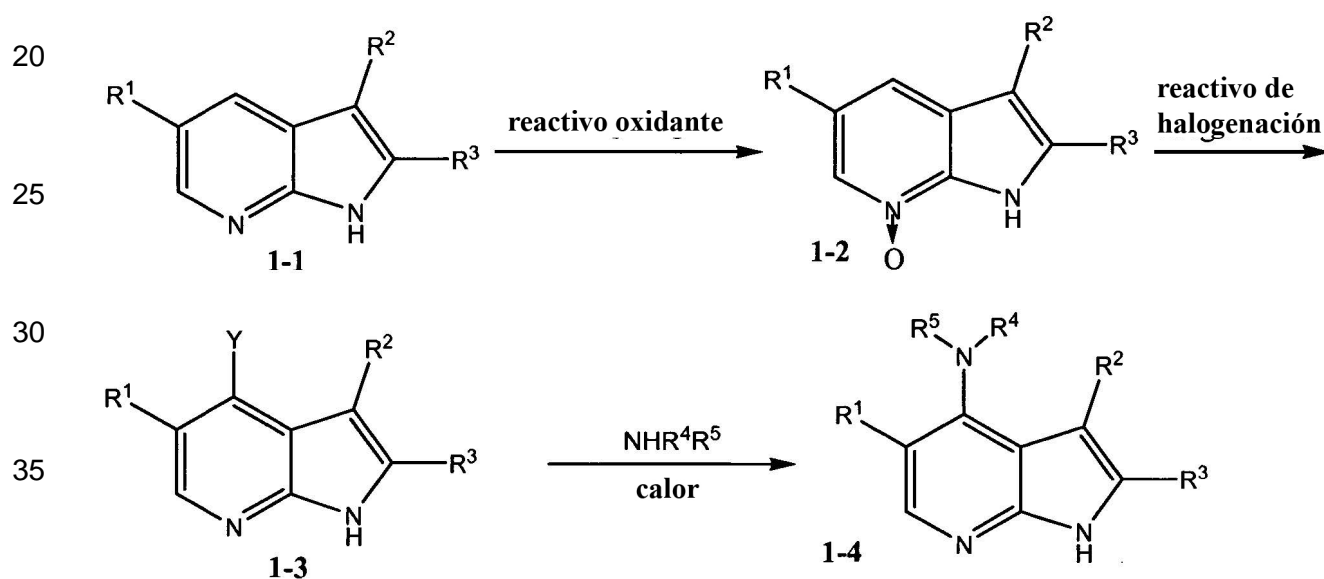
65 Las reacciones pueden ser monitorizadas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede ser monitorizada por medios espectroscópicos, como

espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ) espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, visible UV) o espectrometría de masas, o por cromatografía como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con numerosas rutas preparatorias conocidas en la bibliografía. Los métodos sintéticos ejemplares para preparar compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes Esquemas.

10 El Esquema 1 muestra una síntesis ejemplar de compuestos de la invención comenzando con pirrolo[2,3-b]piridinas 1-1 de las que el análogo N-oxo (1-2) se hace por tratamiento con un oxidante como m-CPBA. El N-óxido 1-2 puede ser halogenado con un agente de halogenación como  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ , para formar un compuesto 4-halo 1-3 (Y es halo como Cl). Los compuestos 4-amino de la invención (1-4) pueden generarse por tratamiento de 1-3 con una amina apropiada ( $\text{NHR}^4\text{R}^5$ ), opcionalmente en presencia de calor. En algunas situaciones, la pirrolo amina de 1-3 puede ser protegida con un grupo protector amino adecuado antes de la reacción con  $\text{NHR}^4\text{R}^5$ , y el grupo protector amino puede ser eliminado después de la reacción con  $\text{NHR}^4\text{R}^5$ .

Esquema 1

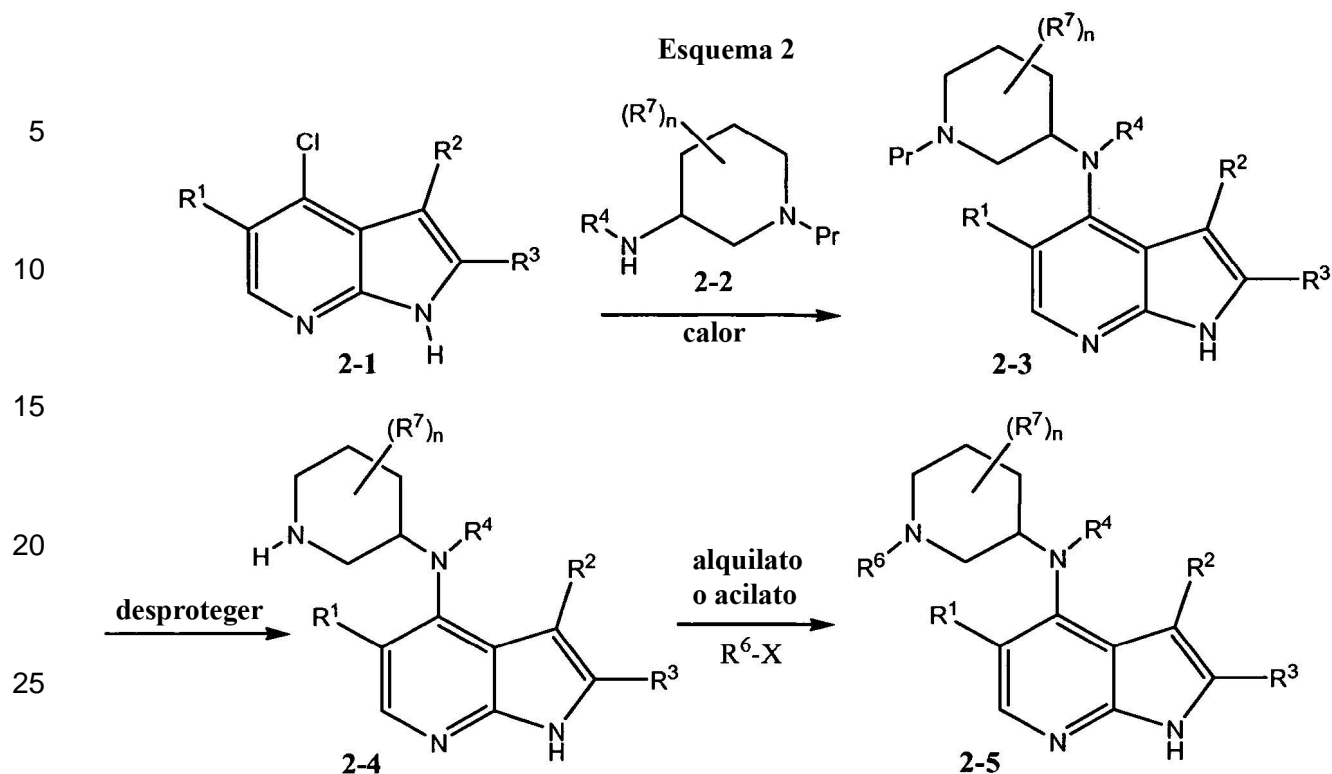


45 El Esquema 2 proporciona una síntesis ejemplar de compuestos de la invención donde  $\text{R}^5$  es piperidin-3-il. Un compuesto de 4-cloro 2-1 (en donde el grupo pirrolo amina puede ser opcionalmente protegido por un grupo protector amino apropiado; en casos donde el grupo pirrolo amina está protegido, el grupo protector puede ser eliminado en una etapa posterior), puede ser tratado con una piperidina protegida 2-2 para formar un compuesto de 4-piperidina 2-3. El grupo protector en el átomo N en la fracción de piperidina de 2-3 puede ser eliminado por métodos rutinarios (por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador Pd y HCl para eliminar el grupo protector de bencilo) para formar un compuesto 2-4. La alquilación o acilación del átomo N en la fracción de piperidina de 2-4 con un reactivo como  $\text{R}^6\text{-X}$ , donde X es un grupo saliente como halo, hidroxilo, mesilato, tosilato, etc., proporciona un compuesto 2-5 de la invención. Por ejemplo,  $\text{R}^6\text{-X}$  puede ser un ácido carboxílico, cloruro de ácido, cloruro de alquilo/arilo sulfonilo, haloalcano, etc.

55

60

65



Los métodos para preparar pirrolo[2,3-d]pirimidinas de acuerdo con la invención se presentan en la WO01/42246, WO 02/00661 y WO 03/48162.

#### Métodos

35 Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más Janus quinasas (JAKs). El término "modular" se pretende que se refiera a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia JAK de quinasas. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular una JAK poniendo en contacto la JAK con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en la presente. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de uno o más JAKs. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar para estimular la actividad de uno o más JAKs. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de una JAK en un individuo con necesidad de modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

45 Las JAKs a las que los presentes compuestos enlazan y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2.

50 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto enlaza con o inhibe una Jak con afinidad o potencia mayor, respectivamente, en comparación con al menos una otra JAK. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 sobre JAK3 y/o TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, sobre JAK1, JAK3 y TYK2). Sin desear estar ligados por la teoría, debido a que los inhibidores de la JAK3 pueden llevar a efectos inmunosupresores, un compuesto que es selectivo para JAK2 sobre JAK3 y que es útil en el tratamiento del cáncer (como mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menores efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser al menos alrededor de 5 veces, 10 veces, al menos alrededor de 20 veces, al menos alrededor de 50 veces, al menos alrededor de 100 veces, al menos alrededor de 200 veces, al menos alrededor de 500 veces o al menos alrededor de 1000 veces. La selectividad puede ser medida por métodos rutinarios de la técnica. En algunas realizaciones, la selectividad se puede probar en el Km de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención para la JAK2 sobre la JAK3 puede determinarse por la concentración de ATP celular.

65 Otro aspecto de la presente invención corresponde a los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con JAK en un individuo (por ejemplo paciente) administrando al individuo con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente

invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada con JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está ligada directa o indirectamente con la expresión o actividad de la JAK, incluyendo la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada con JAK puede también incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se puede evitar, aliviar o curar modulando al actividad de JAK.

Ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades que involucran al sistema inmune incluyendo, por ejemplo, rechazo al trasplante de órganos (por ejemplo rechazo de aloinjertos y la enfermedad de injerto contra huésped). Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiples, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o trastornos de tiroides autoinmunes. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen condiciones alérgicas como asma, alergias alimenticias, dermatitis atópica y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades virales como virus de Epstein Barr (VEB), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela-zóster (VZV) y el virus del papiloma humano (VPH). Ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas con JAK incluyen trastornos cutáneos como dermatitis atópica, psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), sensibilización de la piel y similares. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK son aquellas que implican vías de IL-6 incluyendo enfermedad de Castleman, sarcoma de Kaposi y otras. Ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas con JAK incluyen reacciones inmunes (como diarrea, irritación cutánea, erupciones en la piel, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica de contacto) causadas por ciertos agentes terapéuticos en algunos pacientes. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con JAK incluyen trastornos hiperproliferativos incluyendo policitemia vera, trombocitopenia esencial, metaplasia mieloide con mielofibrosis y similares. En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada con JAK es cáncer como, por ejemplo, de próstata, renal, hepatocelular, pancreático, gástrico, de mama, de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, glioblastoma, leucemia, linfoma o mieloma múltiple.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a la interposición de fracciones indicadas en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un humano, que tiene una JAK, así como por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usados de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, porcinos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

- (1) evitar la enfermedad; por ejemplo, evitar la enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que no ha experimentado o mostrado todavía la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir la enfermedad, condición o trastorno en un individuo que ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, deteniendo el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), y
- (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviando una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología).

Se pueden usar uno o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, y/o inmunosupresores en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con JAK. Por ejemplo, un inhibidor de JAK usado en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento de mieloma múltiple puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico sólo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, y velcade. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple con agentes como la dexametasoma puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

*Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación*

5 Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden ser administrados por una variedad de vías, dependiendo de si el tratamiento local o sistémico se desea y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una dosis de único bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, de polvo o oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles los preservativos recubiertos, guantes y similares.

20 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de las Fórmulas I y II anteriores en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente activos (excipientes). Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o está incluido dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% por peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda o dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

30 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble, el tamaño de partícula puede ser ajustando moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo alrededor de 40 de malla.

35 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

45 Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de alrededor de 5 a alrededor de 1000 mg (1 g), más habitualmente de alrededor de 100 a alrededor de 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

50 El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la vía elegida de administración el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

60 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está típicamente dispersado uniformemente a través de la composición de tal forma que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

65 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden ser recubiertos o compuestos de otra manera



para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, el último estando en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir al componente interno pasar intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, dichos materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con material como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para la administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una carpa de máscaras faciales, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse oralmente o nasalmente desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como la profilaxis o la terapia, el estado del paciente, la manera de la administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que sufre ya de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad a ser tratada así como del juicio del clínico que atiende dependiendo de factores como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden ser filtradas estériles. Las soluciones acuosas pueden ser envasadas para su uso como son o liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferido de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención pueden variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que el tratamiento se hace, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de alrededor del 0,1 a alrededor del 10% p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicas son de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables como el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelo in vitro o animal.

#### *Compuestos Etiquetados y Métodos de Ensayo*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos etiquetados de la invención (radio-etiquetados, etiquetados por fluorescencia, etc.) que serían útiles no sólo en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligandos de JAK por la inhibición de enlaces de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen dichos compuestos etiquetados.

La presente invención divulga además compuestos etiquetados isotópicamente de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio etiquetado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica

o número de masa encontrado típicamente en la naturaleza (es decir de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a  $^2\text{H}$  (también escrito como D por deuterio),  $^3\text{H}$  (también escrito T por tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionucleido que se incorpora en los presentes compuestos radio-marcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radio-etiquetado. Por ejemplo, para ensayos de marcaje de metaloproteasas y competencia *in vitro*, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radio-formación de imágenes  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "compuesto etiquetado" o "radio-etiquetada" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo consistente de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

La presente invención puede además incluir métodos sintéticos para incorporar radio-isotipos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radio-isotipos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y alguien experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Un compuesto etiquetado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto sintetizado o identificado recientemente (es decir, compuesto de prueba) que está etiquetado puede ser evaluado para su capacidad de enlazar una JAK monitorizando su variación de concentración cuando entra en contacto con la JAK, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (etiquetado) puede ser evaluado para su capacidad de reducir el enlace de otro compuesto que se sabe enlaza con una JAK (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto estándar para enlazar con la JAK se correlaciona directamente con su afinidad de enlace. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está etiquetado y los compuestos de prueba sin etiquetar. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar etiquetado se monitoriza para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de enlace relativa del compuesto de prueba se comprueba de este modo.

*Kits*

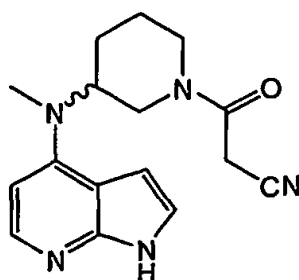
La presente invención también divulga kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con JAK, como el cáncer, que incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes del kit farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente aparente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, indicando cantidades de los componentes a ser administrados, directrices para la administración, y/o directrices para mezclar los componentes, también pueden ser incluidos en el kit.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo biológico descrito en la presente.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### 3-{3-[metil(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanenitrilo

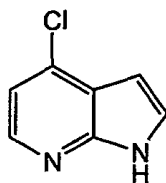


Paso 1: 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido

5 A una solución a 0° C de 1H pirrolo[2,3-b]piridina (4,90 g, 0,0415 mol) en acetato de etilo (41 ml, 0,42 mol) se le añadió una solución de ácido m-cloroperbenzóico (m-cpba 9,3 g, 0,054 mol) en acetato de etilo (27 ml, 0,28 mol), y la mezcla de la reacción se solidificó cuando se añadieron ~20 ml de la solución del m-cpba. Se añadieron ~10 ml de acetato de etilo para facilitar la agitación. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió después a 0° C, se filtró y se lavó con acetato de etilo (x3) para dar 10,94 g de un sólido húmedo. A una lechada de 8,45 g del sólido en agua (35 ml) se le añadieron 13 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado gota a gota. La mezcla resultante se agitó lentamente durante la noche, se enfrió a 0° C, se filtró y se lavó con agua (x4) para dar 3,55 g de sólido púrpura claro. El producto se secó a 40° C durante la noche para dar 2,47 g (44,4% de rendimiento).  
 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.2 (1H, d); 7.95 (1H, d); 7.5 (1H, d); 7.2 (1H, m); 6.65 (1H, d). MS (M+H)<sup>+</sup>: 136.

Paso 2: 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

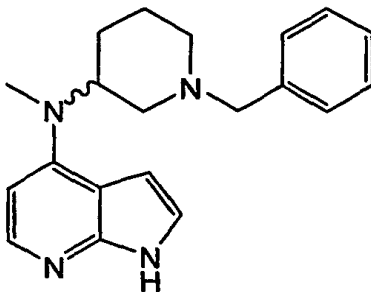
15  
 20



25 A una solución rosa a 50° C de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido (2,47 g, 0,0184 mol) en N,N-dimetilformamida (13,3 ml, 0,172 mol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml, 0,052 mol). El color rosa cambió a naranja. La mezcla se calentó a 73° C durante 2 h, y se enfrió a 40° C. Después se añadieron 35 ml de agua y la suspensión resultante se enfrió a 0° C. Se añadió NaOH para ajustar el pH de la mezcla a ~7. La mezcla se filtró y lavó con agua (x3) para dar 3,8 g de un sólido naranja pálido húmedo que se secó a 40° C durante la noche para dar 2,35 g (82,2% de rendimiento).  
 30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.8 (1H, br); 8.21 (1H, d); 7.41(1H, d); 7.18 (1H, d); 6.61 (1H, d). MS (M+H)<sup>+</sup>: 153.

Paso 3: N-(1-bencilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina

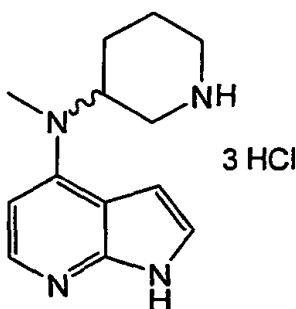
35  
 40



45 Una mezcla fundida sellada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,0012 mol) en 1-bencil-N-metilpiperidin-3-amina (0,50 g, 0,0024 mol) se calentó a 200° C durante la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), y la fase orgánica se lavó con NaCl saturado, después se secó y se redujo bajo vacío para dar 500 mg de aceite naranja. El producto se sometió a cromatografía con 7% de MeOH/DCM, 0,7% de NH<sub>4</sub>OH para dar 192 mg de un aceite naranja (48,8% de rendimiento).  
 50 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (1H, d); 7.34 (5H, m); 7.08 (1H, d); 6.55 (1H, d); 6.2 (1H, d); 4.15 (1H, t); 3.47 (2H, q); 3.15 (1H); 3.1 (3H, s); 2.9 (1H, d) 2.2-1.6 (6H, m). MS (M+H)<sup>+</sup>: 322.

Paso 4: N-metil-N-piperidin-3-il-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina triclorhidrato

55  
 60  
 65



Se agitó una mezcla desgasificada de N(1-bencilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina (0,17 g, 0,00053 mol) e hidróxido de paladio (0,15 g, 0,00011 mol) en etanol (3,5 ml, 0,060 mol) y 3.0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,40 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 días. La mezcla de la reacción se filtró y lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo vacío para dar 92 mg de aceite naranja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.4 (1H, s); 9.39 (2H, br); 8.04 (1H, d); 7.4 (1H, d); 6.55 (1H, d); 6.95 (1H, d); 6.89 (1H, d); 4.63 (1H, t); 3.4-1.8 (11H, m). MS (M+H)<sup>+</sup>: 259.

**Paso 5: 3-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il-3-oxopropanenitrilo**

A una solución de N-metil-N-piperidin-3-il-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)-amina triclorhidrato (0,092 g, 0,00027 mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 0,02 mol) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (190 μl, 0,0011 mol), ácido cianoacético (28 mg, 0,00032 mol), 1-hidroxibenzotriato (36 mg, 0,00027 mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (62 mg, 0,00032 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía con un 5-7% de MeOH/DCM, 0,5-0,7% de NH<sub>4</sub>OH para dar 16 mg de sólido naranja que se trituró con acetonitrilo caliente. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo (x3) para dar 9 mg de sólido blanquecino que se secó a 40° C durante el fin de semana.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.3 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.18 (1H, d); 6.45 (1H, m); 6.32 (1H, m); 4.4 (1H, m); 4.1 (2H, m); 3.9 (1H, br); 3.6 (1H, br); 3.0-2.8 (4H, m) 1.92-1.75 (3H, m); 1.7 (1H, m). MS (M+H)<sup>+</sup>: 298.

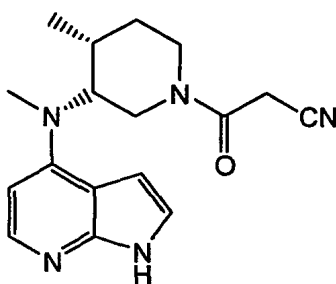
**Ejemplo 2**

**3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo**

25

30

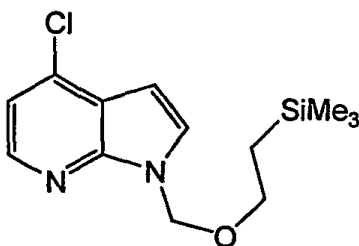
35



**Paso 1: 4-cloro-1-[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

40

45



50

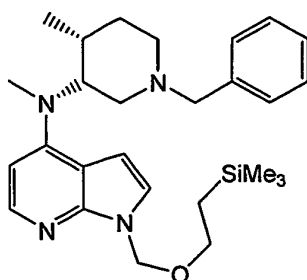
A una solución a 0° c de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,50 g, 0,0033 mol) y [β-(trimetilsilil)etoxi]metil cloruro (0,75 ml, 0,0043 mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 0,06 mol) se le añadió hidruro de sodio (0,17 g, 0,0043 mol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y se dividió entre acetato de etilo y agua (x2), y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó después al vacío para producir 1,05 g de un aceite naranja que se sometió a cromatografía con un 15% de acetato de etilo /hex para dar 830 mg de un aceite incoloro (89,6% de rendimiento).

55

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.19 (1H, d); 6.7 (1H, d); 5.75 (2H, s); 3.6 (2H, t); 0.98 (2H, t); 0 (9H, s). MS (M+H)<sup>+</sup>: 283.

**Paso 2: N-[(3R,4R)-1-benzil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina**

65



5

10

15

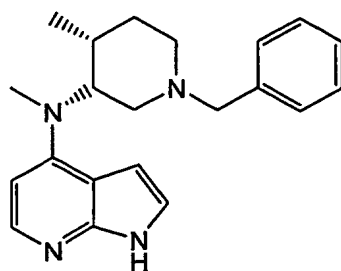
20

25

Una mezcla desgasificada de (3R,4R)-1-bencil-N,4-dimetilpiperidin-3-amina (0,210 g, 0,000962 mol), 4-cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,29 g, 0,0010 mol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,088 g, 0,00096 mol), 0,049 M de tri-terc-butilfosfina en tolueno (1,0 ml) y terc-butóxido de sodio (0,139 g, 0,00144 mol) en tolueno (3 ml, 0,03 mol) se calentó a 70° C durante 5 horas. Después de que la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente (rt), se añadieron acetato de etilo y agua. Se filtró la suspensión resultante. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica restante se lavó con NaCl saturado, se secó y se concentró al vacío para dar 540 mg de aceite naranja. El producto bruto se sometió a cromatografía usando un 35% de acetato de etilo /hex para dar 280 mg de aceite naranja (~1:1 dos isómeros). La mezcla se sometió a cromatografía de nuevo con un 35% de acetato de etilo/hex varias veces para separar 44 mg del material de R<sub>1</sub> más alto.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (1H, d); 7.38 (5H, m); 7.18 (1H, d); 6.6 (1H, d); 6.3 (1H, d); 5.7 (2H, s); 4.58 (1H, t); 3.6 (4H, m); 3.38 (3H, s); 2.86 (1H, br); 2.79 (1H, br); 2.6 (1H, br); 2.55 (1H, br); 2.4 (1H, br); 1.95 (1H, br); 1.77 (1H, br); 1.02 (3H, d); 0.99 (2H, t); 0 (9H, s). MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

Paso 3: N-[(3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina



30

35

40

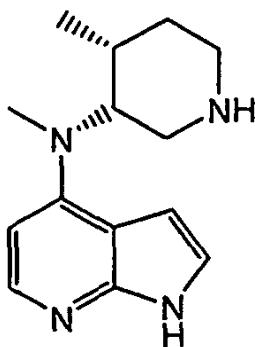
45

Se agitó durante la noche una solución de N-[(3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-yl)-amina (0,065 g, 0,00014 mol) en ácido trifluoroacético (0,6 ml, 0,008 mol) y cloruro de metilemo (3 ml, 0,05 mol). El volumen del solvente se redujo por roto-vap 3x sometido a azeotrópico con MeOH. El aceite naranja resultante se agitó en metanol (1,5 ml, 0,037 mol) y 1,00 M de hidróxido de sodio en agua (0,5 ml) durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío y el sólido restante se agitó en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado y el solvente se eliminó al vacío para dar 37 mg de un aceite naranja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.0 (1H, d); 7.38 (5H, m); 7.1 (1H, d); 6.75 (1H, d); 6.2 (1H, d); 4.58 (1H, t); 3.55 (2H, m); 3.3 (3H, s); 2.8 (1H, br); 2.7 (1H, br); 2.55 (1H, br); 2.45 (1H, br); 2.32 (1H, br); 1.9 (1H, br); 1.65 (1H, br); 1.02 (3H, d). MS (M+H)<sup>+</sup>: 335.

50

Paso 4: N-metil-N-[(3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il]-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina



55

60

65

Se agitó una mezcla desgasificada de N-[(3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-amina (0,030 g, 0,000090 mol) y paladio (0,028 g, 0,000026 mol) en etanol (2 ml, 0,03 mol) y 3,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,2 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró y lavó con MeOH. El solvente se eliminó al vacío para dar 52 mg de un aceite viscoso naranja. El aceite se dividió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado. Los solventes se eliminaron al vacío para dar 47 mg de un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH): δ 7.8 (1H, d); 7.1 (1H, d); 6.6 (1H, d); 6.3 (1H, d); 4.45 (1H, m); 3.7 (1H, m); 3.12 (3H, s); 3.4-1.0 (6H, m); 1.1 (3H, d). MS (M+H)<sup>+</sup>: 245.

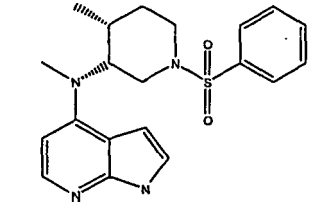
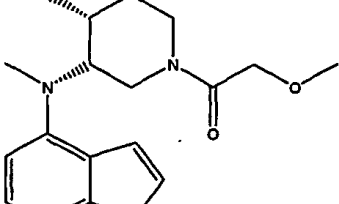
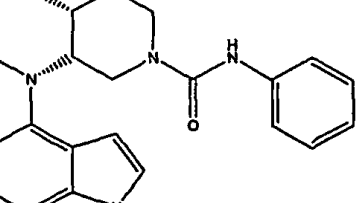
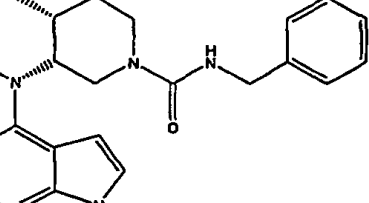
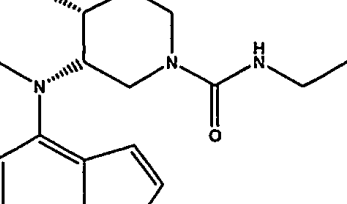
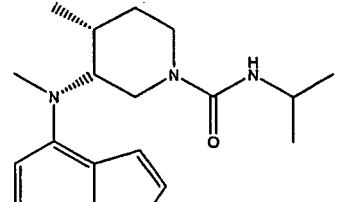
*Paso 5: 3-[(3R,4R)-4-Metil-3-[metil(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanenitrilo*

Se agitó una mezcla de N-metil-N-[(3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il]-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-yl)-amina (43,0 mg, 0,000176 mol) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-yl)oxi]-3-oxopropanenitrilo (38 mg, 0,00021 mol) en etanol (1 ml, 0,02 mol) durante la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo/THF y NaHCO<sub>3</sub> saturado y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado. El solvente se eliminó al vacío para dar 100 mg de un sólido naranja que se sometió a cromatografía con un 7% de MeOH/DCM, 0,7% de NH<sub>4</sub>OH para dar 17 mg de sólido naranja claro. El producto bruto se trituró con Et<sub>2</sub>O y el sólido resultante se filtró y lavó para dar 9,4 mg de sólido naranja claro húmedo que se secó de temperatura ambiente a alrededor de 60° C durante 3,5 horas para dar 6,5 mg del producto final.

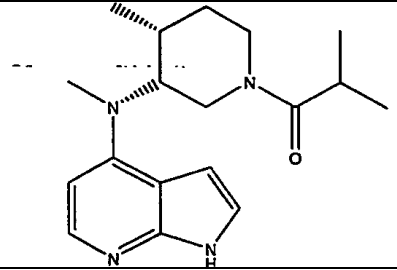
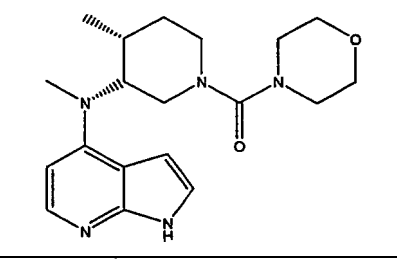
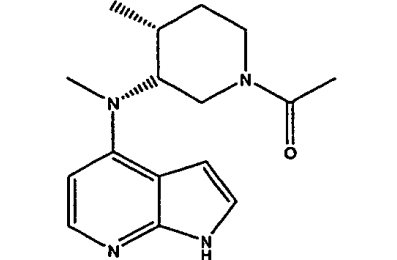
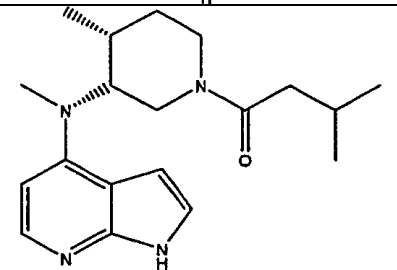
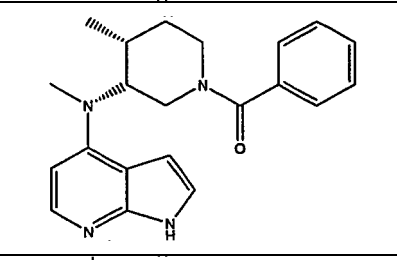
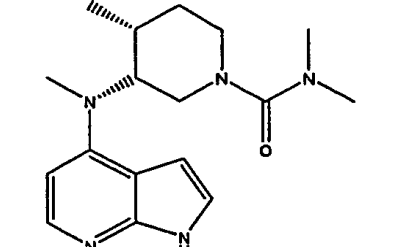
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (1H, d); 7.17 (1H, d); 6.46 (1H, d); 6.3 (1H, d); 4.35 (2H, m); 4.0-3.78 (1H, m); 3.6-3.4 (2H, m); 2.59 (1H, m); 1.99-1.75 (3H, m); 1.15 (3H, d). MS (M+H)<sup>+</sup>: 312.

Los siguientes compuestos adicionales de la invención en la Tabla 1 se hicieron por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2.

Tabla 1

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  3		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	385.2
15  20  4		N-[(3R,4R)-1-(metoxiacetil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	316.2
25  30  5		(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-fenilpiperidina-1-carboxamida	364.2
35  40  6		(3R,4R)-N-benzil-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	378.2
45  50  7		(3R,4R)-N-etil-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	316.2
55  60  65  8		(3R,4R)-N-isopropil-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	330.2

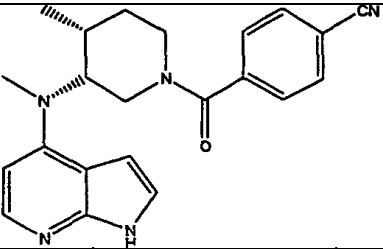
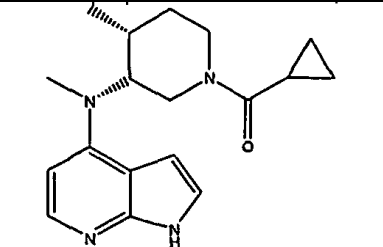
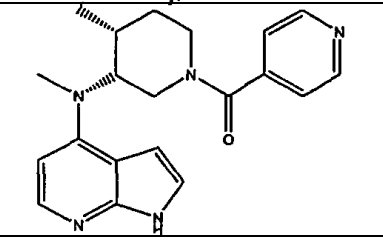
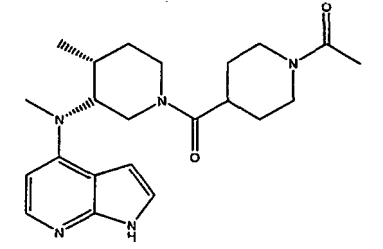
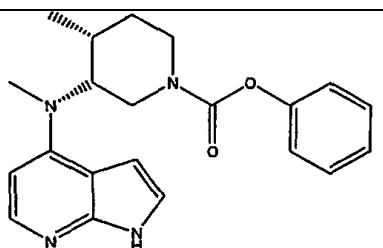
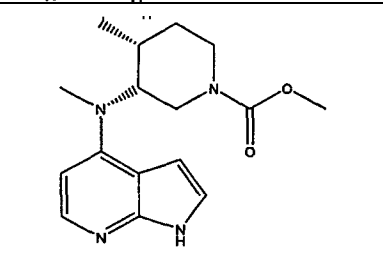
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5			
10		N-[(3R,4R)-1-isobutiril-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	315.2
20		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	358.2
30		N-[(3R,4R)-1-acetil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	287.2
40		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	329.2
50		N-[(3R,4R)-1-benzoil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	349.2
60		(3R,4R)-N,N,4-trimetil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	316.2

65



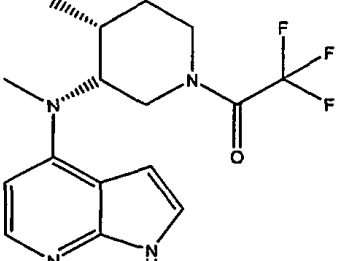
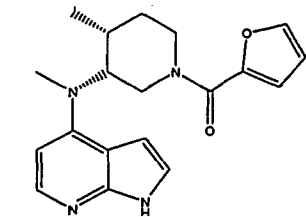
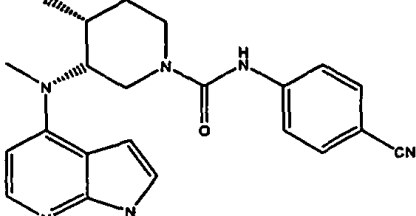
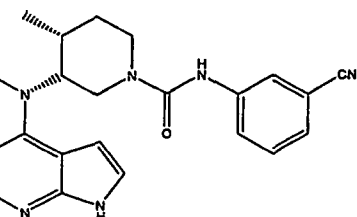
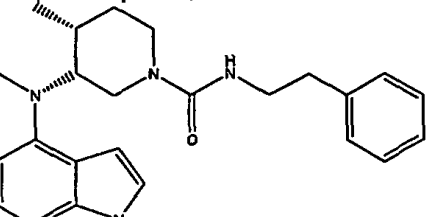
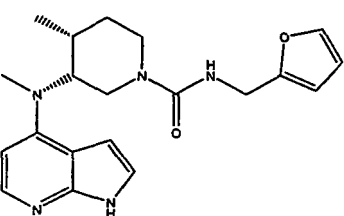
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 15		4-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)benzocitrilo	374.2
15  20		N-((3R,4R)-1-(ciclopropilcarbonil)-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	313.2
25  30		N-((3R,4R)-1-isonicotinoil-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	350.2
35  40		N-((3R,4R)-1-[(1-acetilpiperidin-4-il)carbonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	398.2
45  50		Fenil (3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato	365.2
55  60		Metil (3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato	303.2

60

65

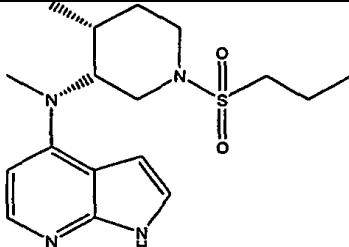
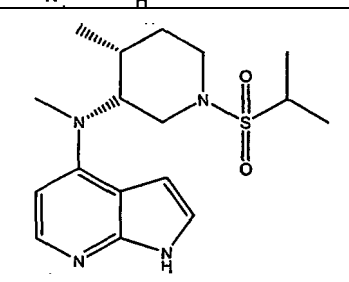
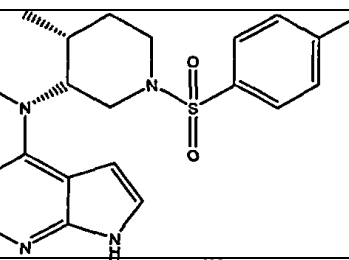
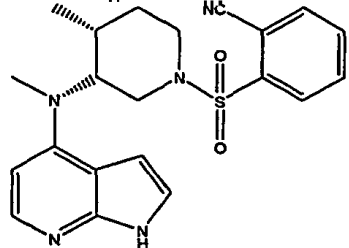
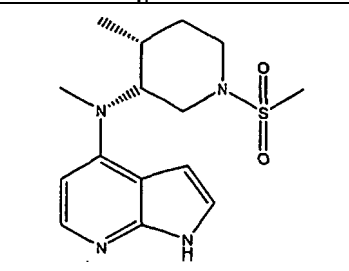
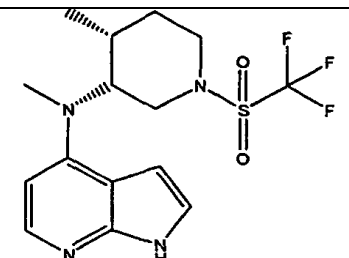
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  15		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	341.2
20		N-[(3R,4R)-1-(2-furoil)4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	339.2
25  30		(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-4-metil- 3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	389.2
35  40		(3R,4R)-N-(3-cianofenil)-4-metil- 3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	389.2
45  50		(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-(2-feniletil)piperidina- 1-carboxamida	392.2
55		(3R,4R)-N-(2-furilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	368.2

60

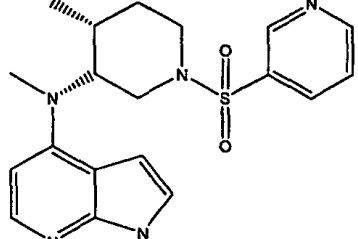
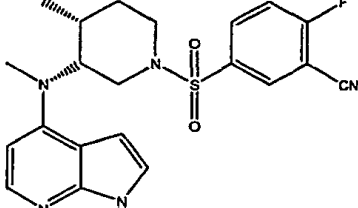
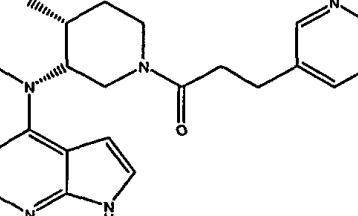
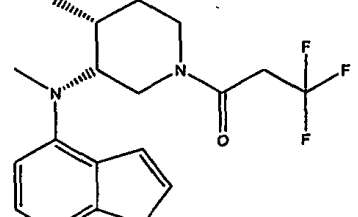
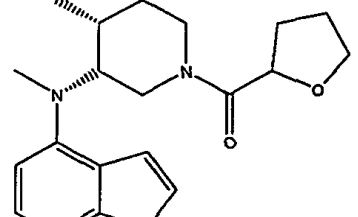
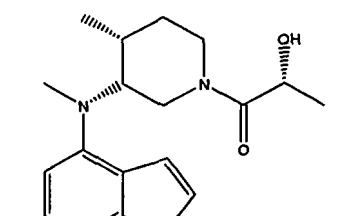
65

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(propilsulfonyl)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	351.2
15  20		N-[(3R,4R)-1-(isopropilsulfonyl)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	351.2
25  30		4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo	410.2
35  40		2-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo	410.2
45  50		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	323.2
55  60		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	377.2

65

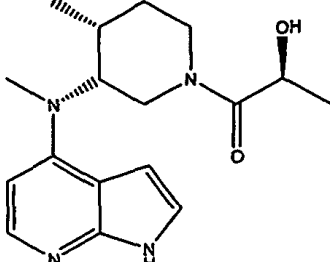
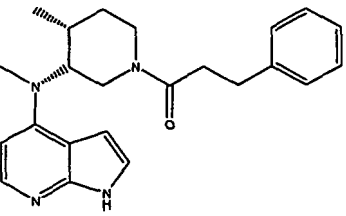
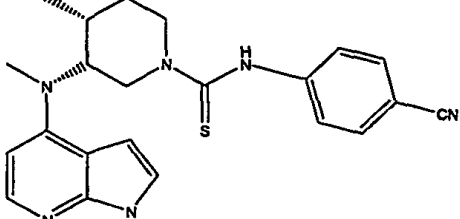
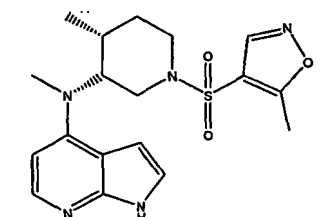
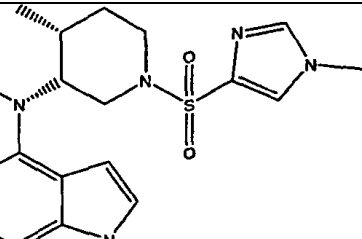
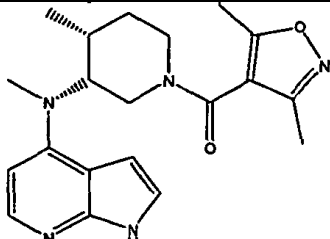
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 33		<p>N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina</p>	386.2
15  20 34		<p>2-fluoro-5-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzonitrilo</p>	428.2
25  30 35		<p>N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-piridin-3-ilpropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina</p>	378.2
35  40 36		<p>N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina</p>	355.2
45  37		<p>N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina</p>	343.2
50  55 38		<p>(2R)-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol</p>	317.2

60

65

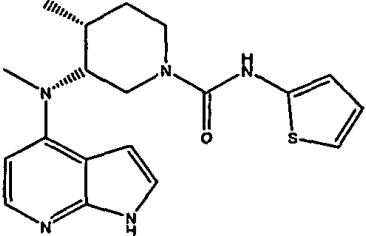
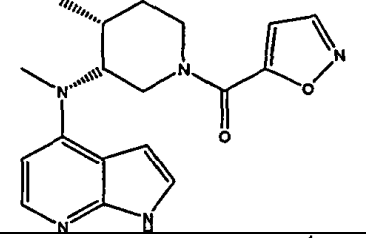
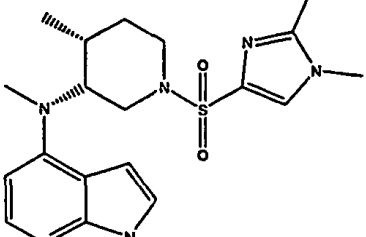
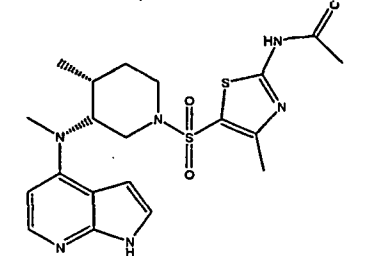
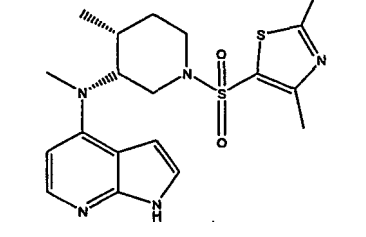
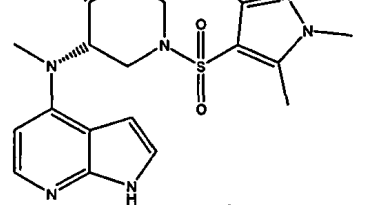
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10		(2S)-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol	317.2
20		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	377.2
25  30		(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carbotioamide	405.2
35  40		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(5-metilisoxazol-4-il)sulfonyl]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	390.2
45  50		N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	389.2
55  60		N-[(3R,4R)-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	368.2

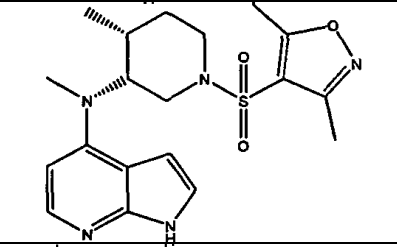
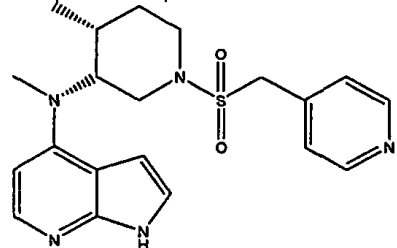
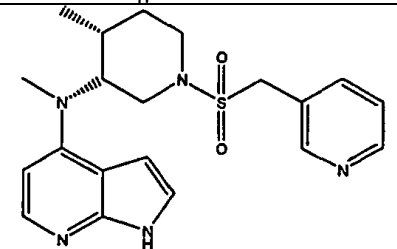
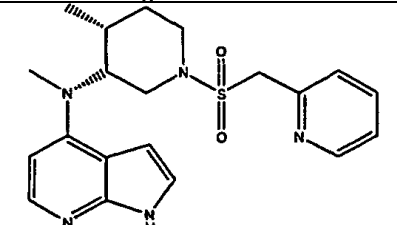
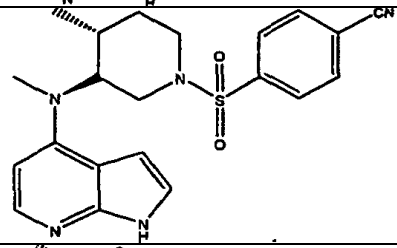
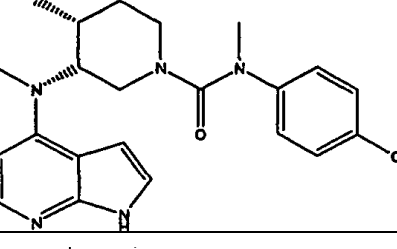
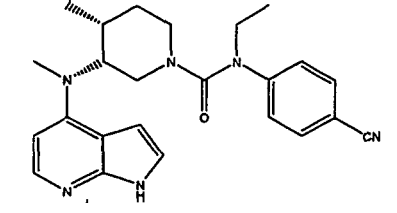
60

65

(continuada)

N° de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 45		(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-2-tienilpiperidina-1-carboxamida	370.2
15  20 46		N-[(3R,4R)-1-(isoxazol-5-ilcarbonil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	340.2
25  30 47		N-((3R,4R)-1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	403.2
35  40 48		N-[4-metil-5-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonyl]-1,3-tiazol-2-il)acetamida	463.2
45  50 49		N-((3R,4R)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	420.2
55  60 50		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina	417.2

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5 10 51		N-((3R,4R)-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]- 4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	404.2
15 20 52		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(piridin-4-ilmetil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	400.2
25 30 53		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(piridin-3-ilmetil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	400.2
35 40 54		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(piridin-2-ilmetil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	400.2
45 55		4-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il) sulfonil)benzonitrilo	410.2
50 55 56		(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-N,4-dimetil- 3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	403.2
60 65 57		(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-N-etil-4-metil- 3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	417.2

(continuada)

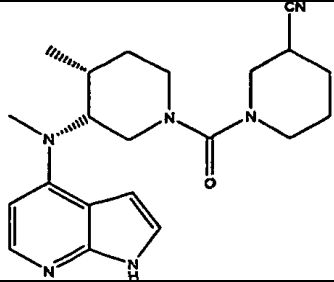
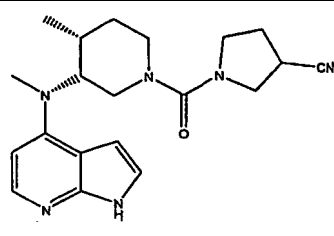
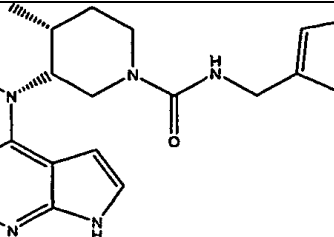
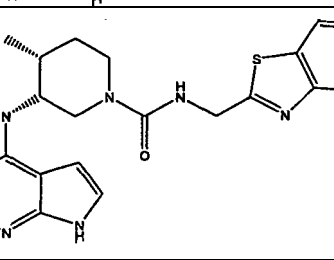
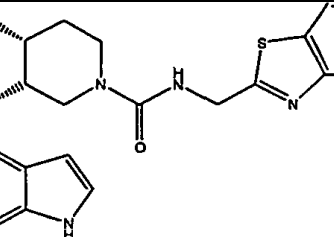
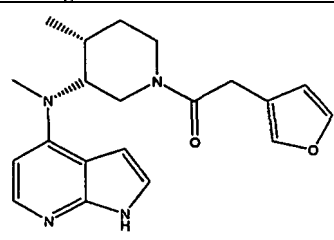
Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5 10 58		(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-1-carboxamida	371.2
15 20 59		(3R,4R)-4-metil-N-(3-metilisoxazol-5-il)-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	369.2
25 30 60		3-cloro-4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo	444.1
35 40 61		(3R,4R)-4-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	369.2
45 62		(3R,4R)-N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	355.2
50 55 63		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-((5-piridin-3-il-2-tienil)sulfonyl)piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	468.2
60 65 64		(3R,4R)-N-(3-ciano-2-tienil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	395.2



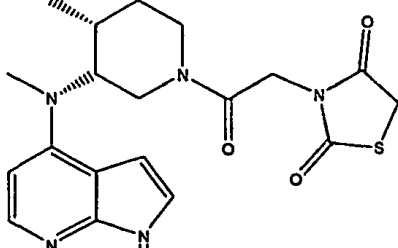
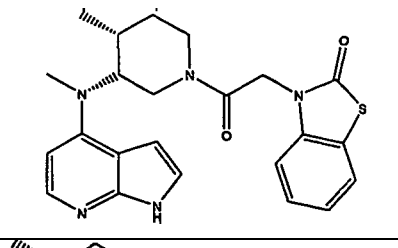
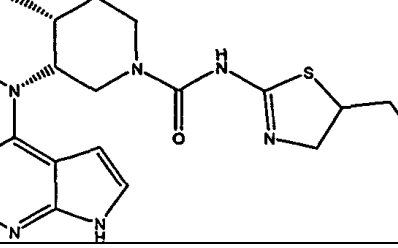
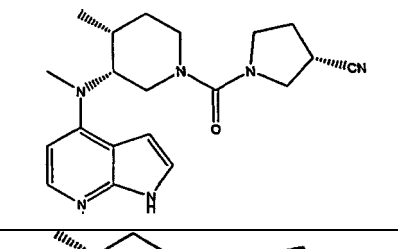
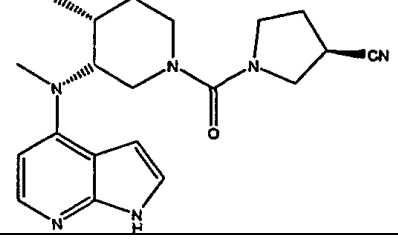
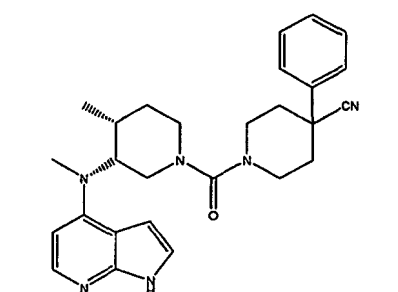
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  65		<p>(3R,4R)-N-1,3-benzotiazol-2-il-4-metil- 3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida</p>	421.2
15  20  66		<p>N-[(3R,4R)-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]- 4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrol[2,3- b]piridin-4-il)-amina</p>	390.2
25  30  67		<p>N-metil-N-((3R,4R)-4-metil- 1-((metil)acetil)piperidin-3-il)-N-(1H- pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-amina</p>	333.2
35  40  68		<p>(3R,4R)-N-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-4-metil- 3-[metil(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida</p>	373.2
45  50  69		<p>(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3- b]piridin-4-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2- ilmetil)piperidina-1-carboxamida</p>	385.2
55  60  70		<p>1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrol[2,3- b]piridin-4-il)amino]piperidin-1- il)carbonil)piperidina-4-carbonitrilo</p>	381.2

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  15		1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)piperidina-3-carbonitrilo	381.2
20		1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	367.2
25  30		(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-(3-tienilmetil)piperidina-1-carboxamida	384.2
35  40		(3R,4R)-N-(2-benzotien-1-ilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	434.2
45  50		(3R,4R)-N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	435.2
55  60  65		N-[(3R,4R)-1-(3-furilacetil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	353.2

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 77		3-(2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1,3-tiazolidina-2,4-dione	402.2
15  20 78		3-(2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-one	436.2
25  30 79		(3R,4R)-N-[5-(cianometil)-4,5-dihidro,-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-4-metil-piperidina-1-carboxamida	412.2
35  40 80		(3S)-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	367.2
45  50 81		(3R)-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	367.2
55  60 82		1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo	457.2

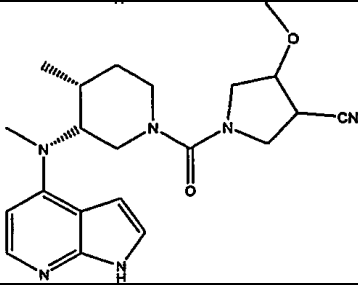
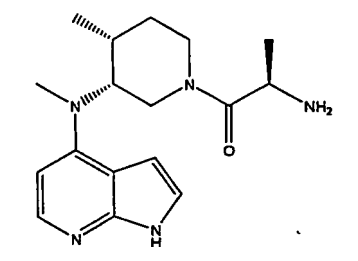
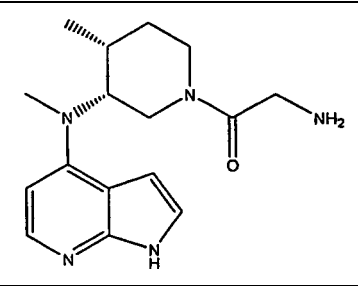
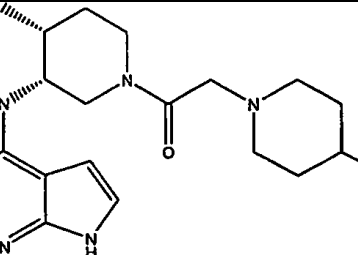
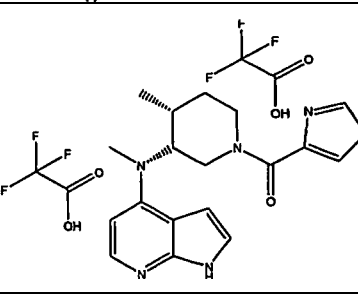
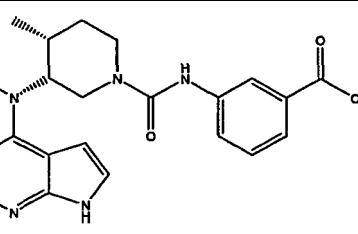
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 83		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1- {3-(trifluorometil)pirrolidin-1- il}carbonil)piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)-amina	410.2
15  20 84		1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)amino]piperidin-1- il}carbonil)azetidina-3-carbonitrilo	353.2
25  30 85		4-metil-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1- il}carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	381.2
35  40 86		1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)amino]piperidin-1- il}carbonil)pirrolidina-3,4-dicarbonitrilo	392.2
45  50 87		3-metil-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1- il}carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	381.2
55 88		(3R,4R)-N-(2-cianoetil)-4-metil-3-[metil(1H- pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1- carboxamida	341.2

60

65

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10		4-metoxi-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo	397.2
15  20		N-((3R,4R)-1-[(2R)-2-aminopropanoil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	316.1
25  30		N-((3R,4R)-1-(aminoacetil)-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	302.1
35  40		1-(2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidina-4-carbonitrilo	395.1
45  50		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina bis (trifluoroacetato)	356.1
55  60		Metil 3-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-il)carbonil)-amino]benzoato	422.1

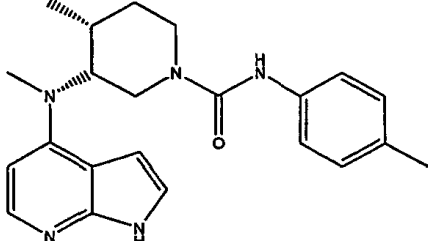
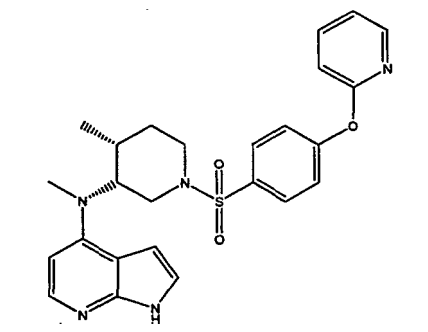
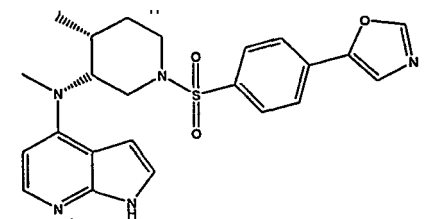
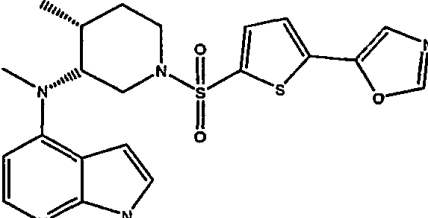
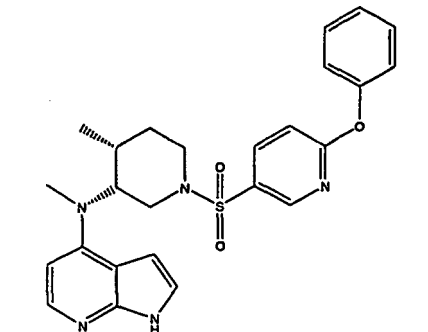
65

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  98		(3R,4R)-N-(4-trifluorometoxifenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	448.1
15  20  99		(3R,4R)-N-(4-fluorofenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	382.1
25  30  100		(3R,4R)-N-(3-fluorofenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	382.1
35  40  101		(3R,4R)-N-(2-fluorofenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	382.1
45  50  102		(3R,4R)-N-(4-trifluorometilfenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	432.1
55  60  103		(3R,4R)-N-(2-metoxifenil)-4-metil- 3-[metil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida	394.1

65

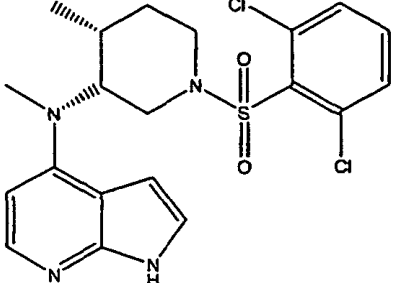
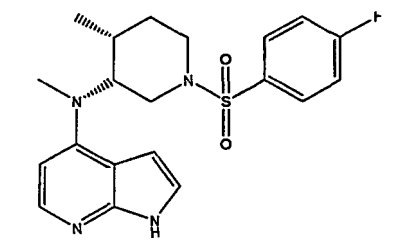
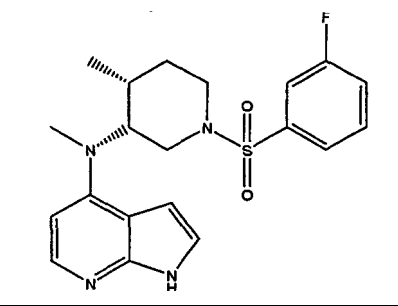
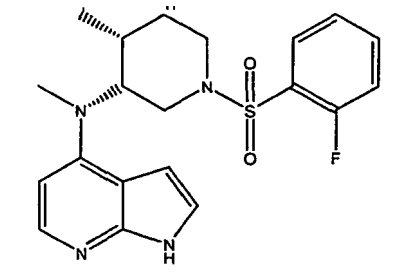
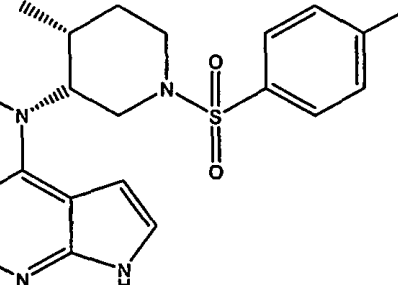
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10 104		(3R,4R)-4-metil-N-(4-metilfenil)- 3-[metil(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4- il)-amino]piperidina-1-carboxamida	378.1
15  20 25 105		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	478.1
30 35 106		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	452.1
40 45 107		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[5-(1,3-oxazol-5-il)tienil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	458.1
45  50 55 108		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(6-fenoxi-piridin-3-il)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	478.1

60

65

(continuada)

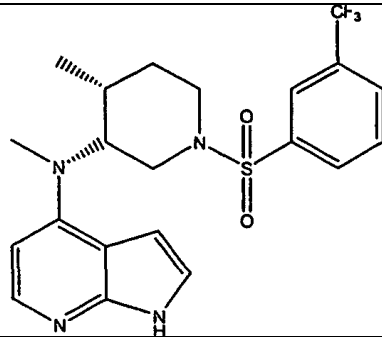
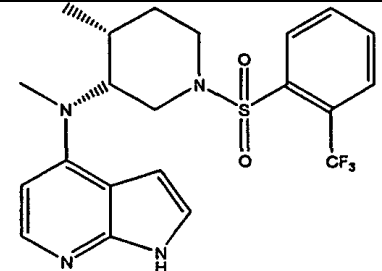
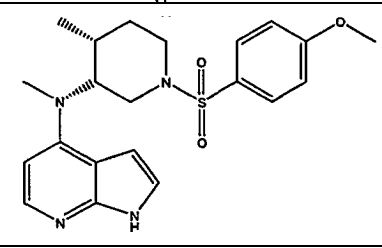
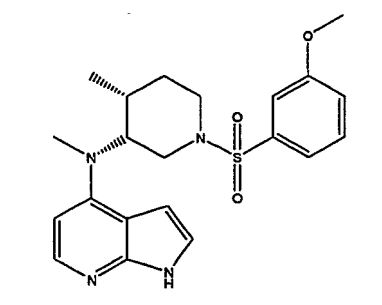
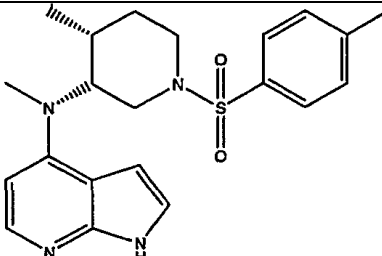
Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5 10 15 109		N-((3R,4R)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	453.1
20 110		N-((3R,4R)-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	403.1
25 30 35 111		N-((3R,4R)-1-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	403.1
40 45 112		N-((3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	403.1
50 55 113		N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	453.1

60

65



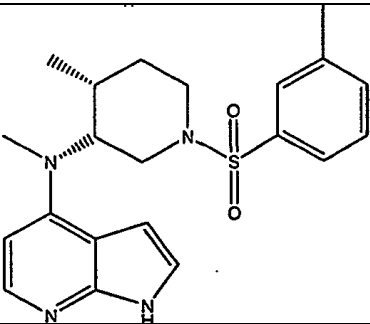
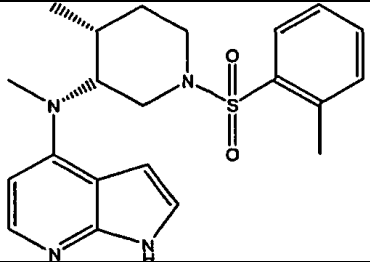
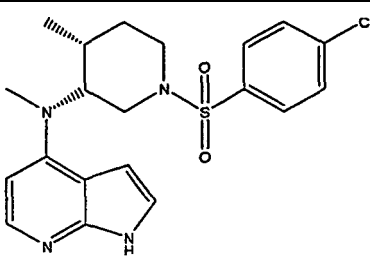
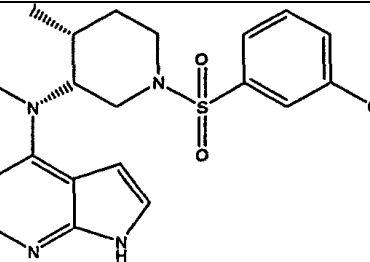
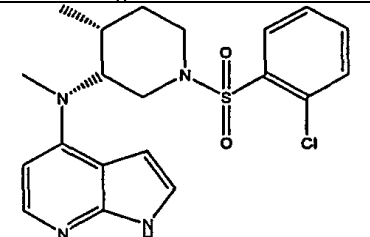
(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  15  114		N-((3R,4R)-4-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-piperidin-3- il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	453.1
20  25  115		N-((3R,4R)-4-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-piperidin-3- il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	453.1
30  35  116		N-((3R,4R)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	415.1
40  45  117		N-((3R,4R)-1-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)-amina	415.1
50  55  118		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	399.1

60

65

(continuada)

Nº de Ej	Estructura	Nombre	(M+1)
5  10  15		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonyl]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	399.1
20  25		N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(2-metilfenil)sulfonyl]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	399.1
30  35		N-((3R,4R)-1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	419.1
40  45		N-((3R,4R)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	419.1
50  55		N-((3R,4R)-1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina	419.1

**Ejemplo A**

Ensayo JAK in vitro

Los compuestos en la presente se probaron para actividad inhibitoria de los objetivos Jak de acuerdo con el siguiente ensayo in vitro descrito en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de la Jak1 humana (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N-terminal se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTRF). Se midieron los IC<sub>50</sub> de los compuestos para cada quinasa en las

reacciones que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de tampón Tris (pH 7.8) con 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. La concentración de ATP en las reacciones fue de 90  $\mu$ M para Jak1, 30  $\mu$ M para Jak2 y 3  $\mu$ M para Jak3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y después se pararon con 20  $\mu$ l de 45 mM de EDTA, 300 nM de SA-APC, 6 nM de Eu-Py20 en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). El enlace con el anticuerpo marcado con Europio tuvo lugar durante 40 minutos y la señal HTRF se midió en un lector de placas de Fusión (Perkin Elmer, Boston, MA). Los compuestos que tenían un IC<sub>50</sub> de 10  $\mu$ M o menos para cualquiera de los anteriormente mencionados objetivos Jak se consideraron activos.

## Ejemplo B

### Modelo DTH Murino para Dermatitis

También se probó la eficacia (de inhibir objetivos Jak) de ciertos compuestos de la presente en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada murino conducido por células T. La respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) murina al contacto con la piel se considera que es un modelo válido de dermatitis de contacto clínica, y otros trastornos inmunes mediados por linfocitos T de la piel como psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, incluyendo el infiltrado inmune, el aumento acompañante en las citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces para tratar la psoriasis en la clínica son también inhibidores efectivos de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

#### Administración Sistémica

se administró el compuesto de prueba 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxopropionitrilo (ver, por ejemplo WO 01/42246, WO 02/00661 o WO 03/48162) continuamente usando bombas mini-osmóticas para administrar el compuesto a 150/mg/kg/d. La respuesta inflamatoria se monitorizó midiendo el grosor de la oreja antes y después de un desafío inmune. Las diferencias en el grosor de la oreja se calcularon para cada ratón y después se hizo la media para el grupo. Las comparaciones se hicieron entre el vehículo y los grupos tratados en el contexto de los controles negativos (desafiado sin sensibilización) y los ratones de control positivos terapéuticos (tratados con dexametasona u otro agente eficaz). El compuesto de prueba inhibió el hinchazón de la oreja el 95% y el análisis histológico de las secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina confirmaron una inhibición casi completa de la hinchazón celular.

#### Administración Tópica

Se realizó un experimento DTH murino adicional tratando ratones con 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo ya sea sistemáticamente o tópicamente (3%, BID) después de que se completó la fase de sensibilización. Como se observó con la administración sistémica durante ambas fases de sensibilización y desafío, el tratamiento con el compuesto de prueba inhibió significativamente (>50%) la hinchazón de la oreja cuando se administró por cualquier vía durante la fase de desafío (Figura 1).

Para determinar si la administración tópica del compuesto de prueba fue suficiente para inhibir la activación de la vía Jak-STAT, se realizó inmunohistoquímica en tejidos fijados. Se sometieron secciones de oreja fijadas con formalina y embebidas en parafina a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interactúa específicamente con el STAT3 (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Tanto la administración sistémica como tópica del compuesto de prueba redujo visiblemente el número de células de infiltración e inhibió la fosforilación del STAT3 en todos los tipos de células cuando se administró después de la fase de sensibilización.

Para determinar el impacto del compuesto de prueba aplicado tópicamente 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (3%) o dexametasona (0,1%) en la respuesta transcripcional DTH, se perfilaron tejidos del tejido de la oreja de roedores 48 horas después del desafío usando análisis de micromatrices de ADN de alta densidad de oligonucleótidos Agilent 60-mer. La segmentación de la imagen hacia abajo se realizó usando el software Agilent Feature Extractor y el análisis de datos se realizó usando Rosetta Resolver v 4.0. El agrupamiento en dos dimensiones se realizó usando un algoritmo de agrupamiento aglomerativo de error ponderado (Rosetta Biosoftware) usando enlaces heurísticos promedio y mediciones de similitud de correlación de Pearson. La significancia estadística de todos los datos de la expresión ( $P < 0,01$  para la inclusión en agrupamientos aglomerativos) fueron ponderados para error usando los conjuntos de datos inversos de colorante fluorescente duplicado así como un modelo de error empírico basado en los datos de la micromatriz Agilent 60-mer históricos. Los vehículos y grupos tratados con fármacos se compararon individualmente en comparación con el control negativo (animales no sensibilizados desafiados) que se usó como una línea de base. Las diferencias entre los grupos tratados respectivamente y la línea de base se compararon entre sí. Se demostró que un tratamiento clínicamente efectivo para la psoriasis (dexametasona) produjo cambios transcripcionales similares a los del compuesto de prueba, tanto cualitativa como cuantitativamente, en el modelo DTH (Figura 2).

## Ejemplo C

**Ensayo de Jak mutante in vitro (mtJAK)**

5 Los compuestos de la presente pueden ser probados para actividad inhibidora de objetivos Jak mutantes (mtJak) de acuerdo con el siguiente ensayo in vitro descrito en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104 con variaciones descritas en la presente. Las mutaciones de activación, que residen en cualquier sitio dentro de la región codificante del ADN, ADNc o ARNm de la Jak, pueden ser introducidas en secuencias de ácidos nucleicos que codifican para Jaks usando técnicas de biología molecular estándar (por ejemplo, mutagénesis de nucleótidos) familiares para los expertos en la técnica. Esto incluye, pero no está limitado a, mutaciones en el codón para a.a. 617 que resulta en una sustitución de la valina del tipo salvaje con una fenilalanina. El dominio quinasa (a.a. 828-1132), los dominios pseudo-quinasa y quinasa (a.a. 543-827 y 828-1132, respectivamente) o la proteína de la Jak completa, con una etiqueta His N-terminal, pueden expresarse usando baculovirus en células de insecto y purificarse. Se pueden emplear estrategias similares para generar Jak1, Jak2 o Tyk3 mutantes. La actividad catalítica de la Jak puede ser ensayada midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado puede detectarse por fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTRF) usando tampones adecuados y optimizados y concentraciones de ATP, péptido, quinasa, etc. Los compuestos que tienen un IC<sub>50</sub> de alrededor de 10 μM o menor para cualquiera de los objetivos Jak anteriormente mencionados se considerarán típicamente activos.

**Ejemplo D****Ensayo mtJAK Basado en Células**

25 Como un complemento al ensayo de quinasa in vitro, las células que expresan las formas mutadas de la Jak se pueden identificar (por ejemplo, células HEL, ATCC) o construir (por transfección, infección o técnica similar para introducir el ácido nucleico que codifica para la Jak) usando técnicas familiares para los expertos en la técnica. Las células pueden entonces tratarse con compuestos durante varios tiempos (habitualmente entre 0 y 4 horas) y recogidas para la extracción de proteínas usando métodos familiares para los expertos en la técnica. Los extractos de proteínas celulares pueden ser después analizados para tanto la Jak total como la fosfo- usando por ejemplo, los siguientes anticuerpos: Jak 1 total (Cell Signaling, #9138), fosfo-Jak1 (Abcam, #ab5493), Jak2 total (Upstate #06-255), fosfo-Jak (Cell Signaling, #3771), Jak3 total (Santa Cruz, #sc-513 ), fosfo-Jak3 (Santa Cruz, #sc-16567), Tyk2 total (Santa Cruz #sc-169 ), fosfo-Tyk2 (Cell Signal #9321), y fosfo-tirosina (Upstate, #05-231). Las metodologías para realizar estos análisis incluyen pero no están limitadas a inmunotransferencia, inmunoprecipitación, ELISA, RIA, inmunocitoquímica y FACS.

35 Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán aparentes para los expertos en la técnica de la descripción anterior.

40

45

50

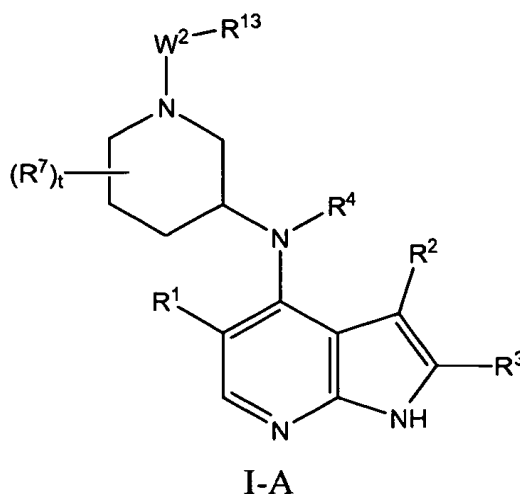
55

60

65

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I-A:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es metilo;

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NR<sup>12</sup> o CONR<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de OH, CN, NO<sub>2</sub>, amino, (alquilo C<sub>1-4</sub>)amino, (dialquilo C<sub>2-8</sub>)amino, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

en donde t es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $W^2$  es  $SO_2$ , CO, COO, C(S)NH, CONH o -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $W^2$  es  $SO_2$  o CO.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{13}$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{13}$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{13}$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{13}$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OH, alcoxí C<sub>1-4</sub>, haloalcoxí C<sub>1-4</sub>, heteroariloxi, ariloxi, alquilo -SC<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)-C<sub>1-6</sub>, alquilo -C(O)OC<sub>1-6</sub>, alquilo -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>, alquilo -NHC(O)-C<sub>1-6</sub>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{13}$  es OH o CN.

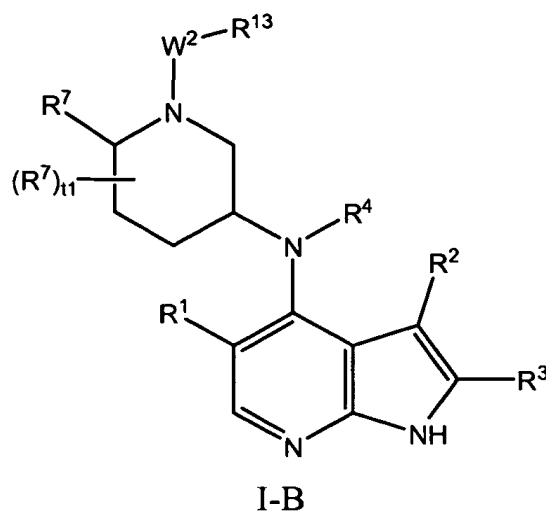
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$W^2$  es  $SO_2$ , CO, COO, C(S)NR<sup>12</sup> o CONR<sup>12</sup>, y

$R^{13}$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NO<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)R<sup>b</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula I-B:



en donde t1 es 0 ó 1.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>CO)R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-CN;

W<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>, CO, COO, C(S)NH, CONH o CON(alquilo C<sub>1-4</sub>); y

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

3-{3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanenitrilo;  
 3-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo;  
 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(fenilsulfonyl)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-(metoxiacetil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 (3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-fenilpiperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-benzil-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-etil-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-isopropil-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 N-[(3R,4R)-1-isobutiril-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-acetil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-benzoil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 (3R,4R)-N,N,4-trimetil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)benzonitrilo;  
 N-[(3R,4R)-1-(ciclopropilcarbonil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-isonicotinoil-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-[(1-acetilpiperidin-4-il)carbonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 Fenil(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato;  
 Metil(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato;  
 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-[(3R,4R)-1-(2-furoil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 (3R,4R)-N-(4-cianofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(3-cianofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-(2-feniletil)piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(2-furilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;

- 5 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(propilsulfonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-[(3R,4R)-1-(isopropilsulfonil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzotriolo;  
2-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzotriolo;
- 10 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
2-fluoro-5-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzotriolo;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-piridin-3-ilpropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
(2R)-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol;  
(2S)-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol;
- 15 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(5-metilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;
- 20 N-[(3R,4R)-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-2-tienilpiperidina-1-carboxamida;  
N-[(3R,4R)-1-(isoxazol-5-ilcarbonil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-[(3R,4R)-1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;
- 25 N-[4-metil-5-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida;  
N-[(3R,4R)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;
- 30 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(1,3,5-trimetil-1H-pyrazol-4-il)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-[(3R,4R)-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;
- 35 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(piridin-4-ilmetil)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(piridin-3-ilmetil)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzotriolo;  
(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-N,4-dimetil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-N-(4-cianofenil)-N,4-etil-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N,1,3-tiazol-2-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 40 (3R,4R)-4-metil-N-(3-metilisoxazol-5-il)-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
3-cloro-4-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)sulfonil)benzotriolo;  
(3R,4R)-4-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-N-isoxazol-3-il-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;
- 45 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(5-piridin-3-il-2-tienil)sulfonil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
(3R,4R)-N-(3-ciano-2-tienil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-N-1,3-benzotiazol-2-il-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
N-[(3R,4R)-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;
- 50 N-metil-N-[(3R,4R)-4-metil-1-[(metiltio)acetil]piperidin-3-il]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
(3R,4R)-N-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidina-1-carboxamida;  
1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)piperidina-4-carbonitrilo;  
1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)piperidina-3-carbonitrilo;
- 55 1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
(3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-N-(3-tienilmetil)piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-N-(2-benzotien-1-ilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
(3R,4R)-N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;
- 60 N-[(3R,4R)-1-(3-furilacetil)-4-metilpiperidin-3-il]-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
3-((2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;  
3-((2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona;
- 65 (3R,4R)-N-[5-(cianometil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]-4-metil-



- piperidina-1-carboxamida;  
 (3S)-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 (3R)-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo;  
 N-metil-N-(((3R,4R)-4-metil-1-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]carbonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)azetidina-3-carbonitrilo;  
 4-metil-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3,4-dicarbonitrilo;  
 3-metil-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 (3R,4R)-N-(2-cianoetil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 4-metoxi-1-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 N-((3R,4R)-1-[(2R)-2-aminopropanoil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-(aminoacetil)-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 1-((2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidina-4-carbonitrilo;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-(1,3-thiazol-4-il)carbonil)piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina bis (trifluoroacetato);  
 Metil-3-(((3R,4R)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-il)carbonil)-amino]benzoato;  
 (3R,4R)-N-(4-trifluorometoxifenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(4-fluorofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(2-fluorofenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(4-trifluorometilfenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-N-(2-metoxifenil)-4-metil-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 (3R,4R)-4-metil-N-(4-metilfenil)-3-[metil(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidina-1-carboxamida;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[5-(1,3-oxazol-5-il)tienil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(6-fenoxi-piridin-3-il)sulfonil]piperidin-3-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-4-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-4-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-4-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil-piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-metil-N-((3R,4R)-4-metil-1-[(2-metilfenil)sulfonil]piperidin-3-il)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina;  
 N-((3R,4R)-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina; y  
 N-((3R,4R)-1-[(2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune o cáncer.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus o psoriasis.
- 5 17. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha enfermedad es cáncer.
18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho cáncer es cáncer de próstata, linfoma, leucemia o mieloma múltiple.
- 10 19. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho cáncer es mieloma múltiple.
- 15 20. Una composición farmacéutica para administración tópica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
21. La composición de la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha administración tópica comprende administración transdérmica.
- 20 22. La composición de la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está en la forma de un parche transdérmico, pomada, loción, crema o gel.
23. Un compuesto para su uso en tratar tópicamente un trastorno de la piel en un paciente en donde el compuesto es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 25 24. El compuesto para el uso de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica o psoriasis.
- 30 25. El compuesto para el uso de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho trastorno de la piel es sensibilización cutánea, irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización de contacto alérgica.
- 35 26. El compuesto para el uso de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto se administra en la forma de un parche transdérmico, pomada, loción, crema o gel.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

**FIGURA 1**

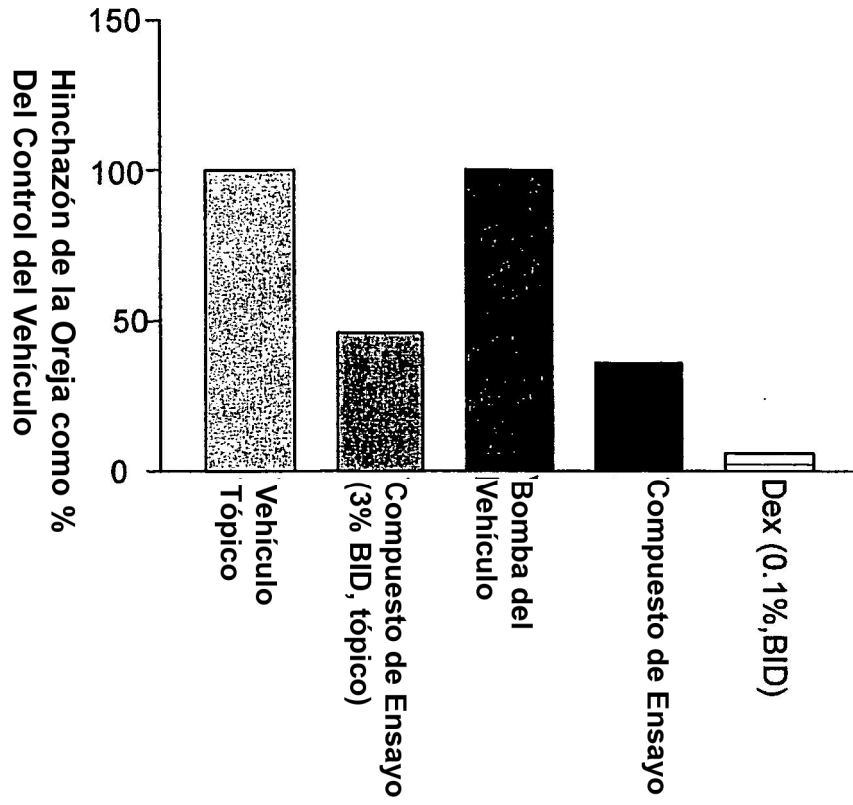


FIGURA 2

# de Entrada	Nombre	Descripción de Secuencia	Control Positivo		Compuesto de Prueba		Dexametasona	
			Relación de Cambio	P	Relación de Cambio	% SUP	Relación de Cambio	% SUP
NM 009114	S100a9	Proteína de enlace de calcio S100 A9 (calgranulin B)	47.7	0.0E+00	8.3	82.7	14.1	70.3
AK088257	AK088257	Similar a CISTATINA A1 (STEFIN A1) (Sus scrofa)	45.0	0.0E+00	5.8	87.1	8.5	81.1
NM 013660	S100a8	Proteína de enlace de calcio S100 de Mus musculus A8 (calgranulina A) (S100a8), ARNm	37.1	0.0E+00	7.2	80.7	18.6	49.8
NM 020006	Clec3f12	lectina tipo C (dependiente del calcio, dominio de reconocimiento de carbohidratos; miembro de superfamilia)	22.1	0.0E+00	4.1	81.5	1.7	92.3
NM 015783	Isg15	Proteína estimulada por interferón (15 kDa)	21.1	0.0E+00	2.5	88.1	7.2	66.0
NM 008322	Iti2a2	gen activado por Interferon 202A	18.6	0.0E+00	2.7	85.7	8.8	52.8
NM 021443	Scyb8	citoquina inducible pequeña A3	17.3	0.0E+00	2.5	85.8	6.4	62.9
NM 011109	Sifn3	schlafen 3	15.7	1.53E-08	1.9	92.5	2.5	84.3
NM 013653	Scya5	citoquina inducible pequeña A5	14.7	0.0E+00	2.7	81.3	3.7	74.7
AF099976	Sifn4	schlafen 4	14.3	4.8E-22	1.1	92.5	1.7	88.1
NM 025288	Sifn3	stefin A3	13.8	0.0E+00	2.1	84.9	2.5	82.1
NM 009425	Sifn10	factor de necrosis tumoral (ligando) miembro de la superfamilia 10	11.7	2.7E-14	3.5	70.2	2.8	75.5
AK079685	AK079685	factor regulador de interferon 7	10.4	0.0E+00	1.9	81.6	3.1	70.2
NM 021718	Ly116	antígeno de linfocitos 116	10.2	9.1E-09	1.9	81.7	2.7	73.6
NM 011408	Sifn2	schlafen 2	10.0	0.0E+00	2.8	71.7	3.1	69.5
NM 009117	Saa1	amiloide de suero A-1	9.2	0.0E+00	2.7	70.4	4.5	60.9
NM 009140	Scyb2	subfamilia de citoquina inducible pequeña, miembro 2	8.8	0.0E+00	2.5	71.8	1.4	83.8
NM 017466	Cmkbr12	receptor de quimiocina (C-C) 1, like2	8.2	4.5E-26	1.9	76.4	2.0	76.6
NM 009100	Rptn	repletin	8.0	2.0E-29	2.1	74.1	1.4	82.8
NM 011314	Saa2	amiloide de suero A-2	7.9	0.0E+00	1.4	82.3	2.8	64.4
NM 030712	Cxcr6	receptor de quimiocina 6 (C-X-C)	7.5	1.3E-20	1.1	85.8	1.2	83.4
NM 010654	Krt1	receptor tipo lectina de células asesinas, subfamilia D, miembro 1	7.2	2.7E-25	2.0	72.3	2.0	72.7
NM 010370	Gzma	granzima A	7.0	2.2E-19	-1.0	114.6	1.4	79.9
NM 021781	Ctsb	cathepsina S	6.8	0.0E+00	1.5	78.4	2.8	58.3
NM 013487	Cd3d	antígeno CD3, polipéptido delta	6.6	4.6E-34	1.8	73.4	1.7	74.3
NM 008332	Irf2	proteína inducida por interferon con repeticiones de tetrapeptidos 2	6.5	3.0E-20	1.1	82.2	1.3	79.7
U93277	Alox15b	araquidonato 15-lipoxigenasa, tipo segundo	5.7	1.8E-39	-1.1	119.8	-1.4	124.5
AF453945	AF453945	interleucina 19 de mus musculus, 19 (19), ARNm, ods parcial	5.6	7.6E-24	1.0	81.5	1.5	73.7
MEDIA			14.4		2.4	83.4	3.9	72.8