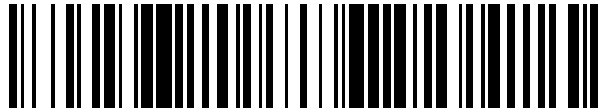


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 415**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 11793604 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2640725**

54 Título: **Pirrolopiridinas y pirrolopirimidinas sustituidas heterocíclicas como inhibidores de JAK**

30 Prioridad:

19.11.2010 US 415617 P

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

25.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RODGERS, JAMES D.;
ZHU, WENYU y
GLENN, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 536 415 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).

Pirrolopiridinas y pirrolopirimidinas sustituidas heterocíclicas como inhibidores de JAK**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona pirrolopiridinas y pirrolopirimidinas sustituidas heterocíclicas, además de sus composiciones y métodos de uso, que modulan la actividad de cinasas de Janus (JAK) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAK que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas cinasas (PK) regulan diversos procesos biológicos que incluyen crecimiento celular, supervivencia, diferenciación, formación de órganos, morfogénesis, neovascularización, reparación de tejido y regeneración, entre otros. Las proteínas cinasas también desempeñan funciones especializadas en un montón de enfermedades humanas que incluyen cáncer. Las citocinas, polipéptidos de bajo peso molecular o glucoproteínas, regulan muchas rutas que participan en la respuesta inflamatoria del huésped a septicemia. Las citocinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto respuestas pro-inflamatorias como antiinflamatorias para permitir que el huésped reaccione apropiadamente a patógenos. La señalización de una amplia variedad de citocinas implica la familia de cinasas de Janus (JAK) de proteínas tirosina cinasa y transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Hay cuatro JAK de mamífero conocidas: JAK1 (cinasa de Janus-1), JAK2, JAK3 (también conocida como cinasa de Janus, leucocito; JAKL; y L-JAK), y TYK2 (proteína tirosina cinasa 2).

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citocinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) surgen de la supresión del sistema inmunitario, mientras que una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng y col. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Las deficiencias en la expresión de JAK están asociadas a muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, ratones *Jak1*^{-/-} son enanos al nacer, dejar de mamar y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz y col. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratón *Jak2*^{-/-} son anémicos y mueren aproximadamente el día 12,5 poscoital debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

Se cree que la ruta de JAK/STAT, y en particular las cuatro JAK, desempeñan una función en la patogénesis de respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas de las vías respiratorias inferiores. Múltiples citocinas que señalizan mediante JAK se han ligado a enfermedades/afecciones inflamatorias de las vías respiratorias superiores, tales como aquellas que afectan la nariz y los senos (por ejemplo, rinitis y sinusitis) tanto si hay reacciones clásicamente alérgicas como si no. La ruta de JAK/STAT también participa en enfermedades/afecciones inflamatorias del ojo y respuestas alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede producirse por la estimulación de citocinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de JAK tales como SOCS (señalización de supresores o citocinas) o PIAS (inhibidor de proteínas de STAT activado) (Boudny, V. y Kovarik, J., *Neoplasms* 49:349-355, 2002). La activación de la señalización de STAT, además de otras rutas aguas abajo de JAK (por ejemplo, Akt) se ha correlacionado con mal pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T. y col., *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Niveles elevados de citocinas circulantes que señalizan mediante JAK/STAT desempeñan una función causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para pacientes con cáncer por motivos que van más allá de la posible actividad antitumoral.

La tirosina cinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide con mielofibrosis (MMM) (Levin y col., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la cinasa JAK2V617F disminuye la proliferación de células hematopoyéticas, sugiriendo JAK2 como una posible diana para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, TE y MMM.

La inhibición de las JAK puede beneficiar a pacientes que padecen trastornos inmunitarios de la piel tales como psoriasis, y sensibilización de la piel. Se cree que el mantenimiento de la psoriasis depende de varias citocinas inflamatorias, además de diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchas de las cuales señalizan mediante JAK (*Adv Pharmacol.* 2000; 47:113-74).

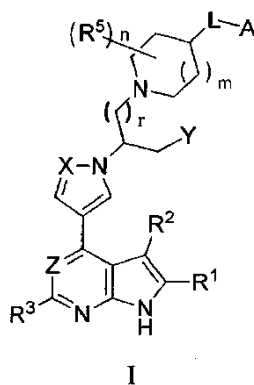
Por consiguiente, se buscan ampliamente inhibidores de cinasas de Janus o cinasas relacionadas. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, que incluyen pirrolopiridina y pirrolopirimidinas, se informan en el nº de serie de EE.UU.

11/637.545 presentado el 12 de diciembre de 2006, documentos WO 2007/070514 y WO 2007/117494.

Así, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban cinasas tales como JAK para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces que tienen como objetivo el aumento o supresión de las rutas inmunitarias e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), además de agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eccema), alergias, cáncer (por ejemplo, próstata, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) producidas por otros terapéuticos. Los compuestos de la invención, además de sus composiciones y métodos descritos en el presente documento, están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de fórmula I:



en la que X, Y, Z, L, A, R⁵, n y m, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para modular una actividad de JAK1 que comprende poner en contacto JAK1 con un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado a expresión o actividad de cinasa anormal en un paciente administrando a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además métodos para tratar una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órgano en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describen en el presente documento para su uso en métodos para tratar enfermedades autoinmunitarias, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órgano.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en métodos para modular una JAK1.

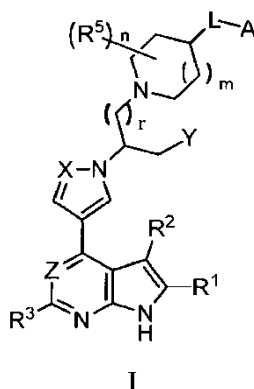
La presente invención también proporciona usos de compuestos de fórmula I como se describen en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de medicamentos para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, una enfermedad de resorción ósea, o rechazo de trasplante de órgano.

La presente invención proporciona además usos de compuestos de fórmula I como se describen en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de medicamentos para su

uso en métodos para modular una JAK1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 La presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula I:



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

X es CH o N;

Y es H, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

Z es CR⁴ o N;

L es O o S;

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada R⁵ es independientemente hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, flúor, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄;

A es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀; cada uno opcionalmente sustituido con p sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados; en la que p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄, -OR^a, -SR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cC(=O)NR^d, -NR^cS(=O)₂R^d y -NR^cS(=O)₂NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;

cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;

cada R⁹ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇, heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -S(=O)R^{b1}, -S(=O)₂R^{b1}, -S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}, -C(=O)R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1}, -OC(=O)R^{b1}, -OC(=O)NR^{e1}R^{f1}, -NR^{e1}R^{f1}, -NR^{c1}C(=O)R^{d1}, -NR^{c1}C(=O)OR^{d1}, -NR^{c1}C(=O)NR^{d1}, -NR^{c1}S(=O)₂R^{d1} y -NR^{c1}S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃; en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil

- 5 C_{2-7} -alquilo C_{1-3} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-3} , heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7} -alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; cada R^{b1} está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo C_{2-7} , heterocicloalquil C_{2-7} -alquilo C_{1-3} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-3} , heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7} -alquilo C_{1-3} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo C_{2-7} , heterocicloalquil C_{2-7} -alquilo C_{1-3} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-3} , heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7} -alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; cada R^h está seleccionado independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfinilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} -carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} -aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6} -aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6} -aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino; m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y r es 1, 2 ó 3.
- 10 En algunas realizaciones, si R^5 es hidroxilo o alcoxi C_{1-4} y n no es cero, entonces R^5 no está unido a un carbono próximo al anillo de nitrógeno del anillo en la fórmula I.
- 20 En algunas realizaciones, X es N.
- 25 En algunas realizaciones, Z es N.
- En algunas realizaciones, L es O.
- 30 En algunas realizaciones, Y es ciano.
- En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H.
- En algunas realizaciones, cada R^5 es flúor.
- 35 En algunas realizaciones, n es 0, 1 ó 2.
- En algunas realizaciones, n es 0 ó 1.
- En algunas realizaciones, n es 1.
- 40 En algunas realizaciones, n es 0.
- En algunas realizaciones, m es 1.
- 45 En algunas realizaciones, r es 1.
- En algunas realizaciones, A es cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10} , cada uno de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- 50 En algunas realizaciones, A es arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10} , cada uno de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- 55 En algunas realizaciones, A es fenilo, un anillo de heteroarilo de 5 miembros, o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- 60 En algunas realizaciones, A es cicloalquilo C_{3-10} , que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- En algunas realizaciones, A es heterocicloalquilo C_{2-10} , que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- 65 En algunas realizaciones, A es heteroarilo C_{1-10} , que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.
- En algunas realizaciones, A es alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, A es fenilo; que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados.

5 En algunas realizaciones, cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cC(=O)NR^d, -NR^cS(=O)₂R^d y -NR^cS(=O)₂NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados.

10 En algunas realizaciones, cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a y -C(=O)NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados.

15 En algunas realizaciones, cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados.

20 En algunas realizaciones, cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, -OR^{a1}, -S(=O)₂R^{b1}, -S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}, -C(=O)R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1}, -OC(=O)R^{b1}, -OC(=O)NR^{e1}R^{f1}, -NR^{e1}R^{f1}, -NR^{c1}C(=O)R^{d1}, -NR^{c1}C(=O)OR^{d1}, -NR^{c1}C(=O)NR^{d1}, -NR^{c1}S(=O)₂R^{d1} y -NR^{c1}S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados.

25 En algunas realizaciones, cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1} y -NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados.

30 En algunas realizaciones, cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -C(=O)NR^{e1}R^{f1} y -NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados.

35 En algunas realizaciones, cada R^h está seleccionado independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones:

40 cada R^a, R^c, R^d y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en los que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

45 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

50 cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1} y R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en los que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; y

cada R^{b1} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; y

cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

55 En algunas realizaciones:

X es N;

Z es N;

L es O;

60 R¹, R² y R³ son cada uno H;

cada R⁵ es flúor;

A es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;

65 cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^eR^f, -

NR^eR^f , $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ y $-\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{2-10} , heterocicloalquil C_{2-10} -alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados; cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{2-7} , $-\text{OR}^{a1}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{b1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$, $-\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$, $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{d1}$, $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{d1}$, $-\text{NR}^{c1}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{d1}$ y $-\text{NR}^{c1}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; cada R^a , R^c , R^d y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} , en los que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados; cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados; cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; cada R^{a1} , R^{c1} , R^{d1} y R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en los que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; y cada R^{b1} está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 m es 1;
 n es 0, 1 ó 2; y
 r es 1.

En algunas realizaciones:

X es N;
 Z es N;
 L es O;
 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H;
 cada R^5 es flúor;
 A es arilo C_{6-10} , o heteroarilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados;
 cada R^7 está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$; en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{2-7} , $-\text{OR}^{a1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$ y $-\text{NR}^{e1}\text{R}^{f1}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^a y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en los que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 m es 1;
 n es 0, 1 ó 2; y
 r es 1.

En algunas realizaciones:

X es N;
 Z es N;
 L es O;
 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H;
 cada R^5 es flúor;
 A es arilo C_{6-10} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados;
 cada R^7 está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$; en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{2-7} , $-OR^{a1}$, $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ y $-NR^{e1}R^{f1}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
 5 cada R^a y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en los que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están
 10 opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno
 15 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; y
 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 m es 1;
 n es 0, 1 ó 2; y
 r es 1.

20 En algunas realizaciones:

X es N;
 Z es N;
 L es O;
 25 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H;
 cada R^5 es flúor;
 A es arilo C_{6-10} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados;
 cada R^7 está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)R^b$ y $-C(=O)NR^eR^f$; en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g
 30 independientemente seleccionados;
 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{2-7} , $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ y $-NR^{e1}R^{f1}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos
 con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
 m es 1;
 35 n es 0, 1, y 2; y
 r es 1.

En algunas realizaciones:

40 X es N;
 Z es N;
 L es O;
 Y es ciano;
 45 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H;
 cada R^5 es flúor;
 A es arilo C_{6-10} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^7 independientemente seleccionados;
 cada R^7 está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)R^b$ y $-C(=O)NR^eR^f$; en el que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g
 50 independientemente seleccionados;
 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{2-7} , $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ y $-NR^{e1}R^{f1}$; en el que dicho alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo C_{2-7} están opcionalmente sustituidos
 con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;
 cada R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y
 55 heterocicloalquilo C_{2-7} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno
 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y
 60 heterocicloalquilo C_{2-7} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están
 opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y
 heterocicloalquilo C_{2-7} , en el que dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno
 65 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 m es 1;
 n es 0 ó 1; y

r es 1.

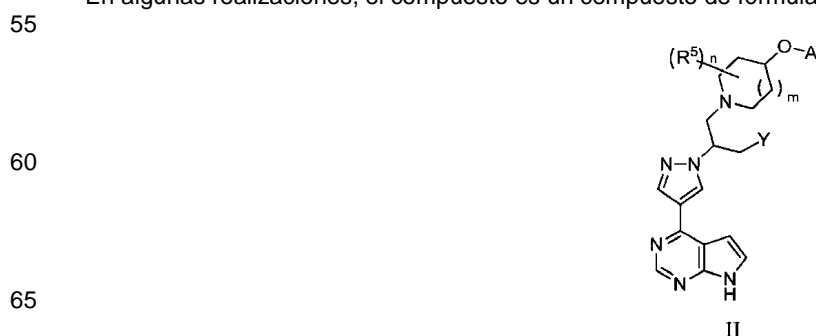
En algunas realizaciones:

- 5 X es N;
Z es N;
L es O;
Y es ciano;
R¹, R² y R³ son cada uno H;
10 cada R⁵ es flúor;
A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;
cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;
15 cada R⁹ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -C(=O)NR^{e1}R^{f1} y -NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
m es 1;
20 n es 0 ó 1; y
r es 1.

En algunas realizaciones:

- 25 X es N;
Z es N;
L es O;
Y es ciano;
R¹, R² y R³ son cada uno H;
30 cada R⁵ es flúor;
A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;
cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;
35 cada R⁹ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -C(=O)NR^{e1}R^{f1} y -NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
40 cada R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;
cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
45 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados;
cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
50 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
m es 1;
n es 0 ó 1; y
r es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula II:



5

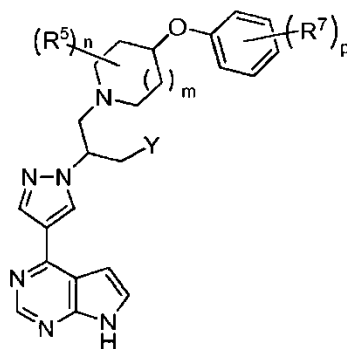
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula III:

15

20

25



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado de:

35

40

45

50

55

60

65

- 4-[4-(3,5-difluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo;
- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(2,3,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-metilbenzamida;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-N-etil-5-fluorobenzamida;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- N-(2-cianoetil)-3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida;
- 4-[4-[3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- N-(3-amino-3-oxopropil)-3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida;
- N-(terc-butil)-3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida;
- 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)piperidin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida;
- 4-[4-[3-fluoro-5-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-[3-fluoro-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[[4-(3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorofenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo];
- 4-[[4-(3-[(dimetilamino)metil]-5-fluorofenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo];

4-[4-(3-[(ciclopropil(metil)amino)metil]-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-[4-[3-(azetidín-1-ilmetil)-5-fluorofenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 5 4-((4-{3-[(ciclobutilamino)metil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-[4-[3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 10 4-[4-[3-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-[4-[3-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-((4-{3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 15 4-[4-[3-fluoro-5-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-[4-[3-fluoro-5-[(2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 20 3-[[1-(3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)-3-fluoropiperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo; y
 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 o una sal farmacéutica de cualquiera de los anteriormente mencionados.

25 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

4-[4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 30 4-[4-(3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo; y
 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
 35 o una sal farmacéutica de cualquiera de los anteriormente mencionados.

En algunas realizaciones, el compuesto es el enantiómero (R), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es el enantiómero (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

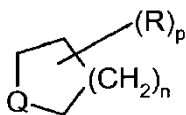
40 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

45 En diversos sitios en la presente memoria descriptiva se describen sustituyentes de enlace divalente. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace divalente incluya tanto las formas tanto hacia adelante como hacia detrás del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R")_n- incluye tanto -NR(CR'R")_n- como -(CR'R")_nNR-. Si la estructura requiere claramente un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace.

50 El término "de n miembros" si n es un número entero normalmente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto en el que el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

60 Para compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente independientemente seleccionado del grupo que define la variable. Por ejemplo, si se describe una estructura que tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes sobre el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar restos diferentes independientemente seleccionados del grupo definido para R. En otro ejemplo, si un sustituyente opcionalmente múltiple se designa en la forma:

65



5 entonces debe entenderse que el sustituyente R puede producirse p número de veces sobre el anillo y R puede ser un resto diferente en cada aparición. Debe entenderse que cada grupo R puede sustituir cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo del anillo, que incluye uno o ambos de los átomos de hidrógeno de (CH₂)_n. Además, en el ejemplo anterior, si la variable Q debe definirse para incluir hidrógenos, tales como cuando Q va a ser CH₂, NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior puede sustituir un hidrógeno de la variable Q, además de un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se sustituye con un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. En todas las definiciones, el término "C_{n-m}" indica un intervalo que incluye los puntos extremos en los que n y m son número enteros e indican el número de carbonos. Ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_{n-m}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene n a m carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, o 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. Grupos alquileno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo y similares.

30 Como se usa en el presente documento, "alquenilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene n a m carbonos. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquenilo de ejemplo de incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

35 Como se usa en el presente documento, "alquinilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene n a m carbonos. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C_{n-m}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene n a m carbonos. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquil C_{n-m}-amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

50 Como se usa en el presente documento, el término "di-alquil C_{n-m}-amino" se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en el que los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C_{n-m}-carbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquil C_{n-m}-carbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

65 Como se usa en el presente documento, el término "alquil C_{n-m}-carbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquil C_{n-m}-sulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo

tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “aminosulfonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH_2$.

5 Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH(\text{alquilo})$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

10 Como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$, en el que cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

15 Como se usa en el presente documento, el término “aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

20 Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2N(\text{alquilo})_2$, en el que cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, el término “aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

30 Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

35 Como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C_{n-m})aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)N(\text{alquilo})_2$, en el que cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NH(\text{alquilo})$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

40 Como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C_{n-m})carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)N(\text{alquilo})_2$, en el que los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

45 Como se usa en el presente documento, el término “tio” se refiere a un grupo de fórmula $-SH$.

Como se usa en el presente documento, el término “alquiltio C_{n-m} ” se refiere a un grupo de fórmula $-S-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

50 Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -sulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

55 Como se usa en el presente documento, el término “alquil C_{n-m} -sulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “amino” se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

60 Como se usa en el presente documento, el término “hidroxi-alquilo C_{n-m} ” se refiere a un grupo de fórmula $-\text{alquilen-OH}$, en el que dicho grupo alquileneno tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquileneno tiene 1 a 4 átomos de carbono.

65 Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ” se refiere a un grupo de fórmula $-\text{alquilen-O-alquilo}$, en el que dicho grupo alquileneno tiene n a m átomos de carbono y dicho grupo alquilo tiene o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo y alquileneno tienen cada uno independientemente 1

a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 ó 4 anillos condensados), tal como, pero no se limita a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, arilo es arilo C₆₋₁₀. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-arilo. En algunas realizaciones, arilalquilo es aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, arilalquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, el término “carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH₂.

Como se usa en el presente documento, el término “carbonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, el término “carboxi” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)OH.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo como parte de la estructura del anillo. Grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, tener 2, 3 ó 4 anillos condensados). También están incluidos en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Pueden oxidarse uno o más átomos formadores de anillo de carbono de un grupo cicloalquilo para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₂, que es monocíclico o bicíclico. Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-cicloalquilo. En algunas realizaciones, cicloalquilalquilo es cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₁₋₃, en el que la porción de cicloalquilo es monocíclica o bicíclica.

Como se usa en el presente documento, “haloalcoxi C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene n a m átomos de carbono. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en la que “s” es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en la que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está fluorado solo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “fluoroalquilo C_{n-m}” se refiere a un haloalquilo C_{n-m} en el que los átomos de halógeno están seleccionados de flúor. En algunas realizaciones, haloalquilo C_{n-m} fluorado es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

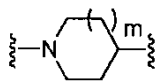
Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 ó 4 anillos condensados), que tiene uno o más miembros de anillo de heteroátomo seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, heteroarilo es heteroarilo C₁₋₉ de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el grupo heteroarilo contiene más de un miembro de anillo de heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, tiazol, imidazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, bencisoxazol, imidazo[1,2-b]tiazol, purina, o similares.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heteroarilo. En algunas realizaciones, heteroarilalquilo es heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₃, en el que la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros

- términos, se refiere a sistema de anillos no aromáticos, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura del anillo, y que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Si los grupos heterocicloalquilo contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el (los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo es heterocicloalquilo C₂₋₉ de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina, tiomorfolina y pirano.
- Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo en el que uno o más átomos del anillo (por ejemplo, 1, 2 ó 3) están seleccionados independientemente de N, O y S. Heteroarilos de anillos de cinco miembros a modo de ejemplo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.
- Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos de anillo están seleccionados independientemente de N, O y S. Heteroarilos de anillos de seis miembros a modo de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, heterocicloalquilalquilo es heterocicloalquil C₂₋₉-alquilo C₁₋₃, en el que la porción de heterocicloalquilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diaestereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares en los compuestos descritos en el presente documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos en cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.
- La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diaestereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiltilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.
- La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la materia puede determinar la composición del disolvente de elución adecuada.
- Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras. Las formas tautómeras resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautómeras incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares de amida - ácido imídico, pares de enamina - imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.
- Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero números másicos diferentes. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. En algunas

realizaciones, 1, 2 ó 3 grupos CH₂ o CH en el resto



de fórmula I están sustituidos con un grupo CHD, CD₂ o CD, respectivamente.

El término, "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en el presente documento identificados por nombre o estructura como una forma tautómera particular pretenden incluir otras formas tautómeras, a menos que se especifique de otro modo (por ejemplo, en el caso de anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre del compuesto o estructura tiene el tautómero 9H se entiende que el tautómero 7H también está englobado).

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se indica que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la materia.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del criterio médico sensato, para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable.

La expresión "temperatura ambiente, como se usa en el presente documento, se entiende en la materia, y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, que incluyen sales y N-óxidos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de numerosas rutas de síntesis posibles.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Puede llevarse a cabo una reacción dada en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de

reacción particular, el experto puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

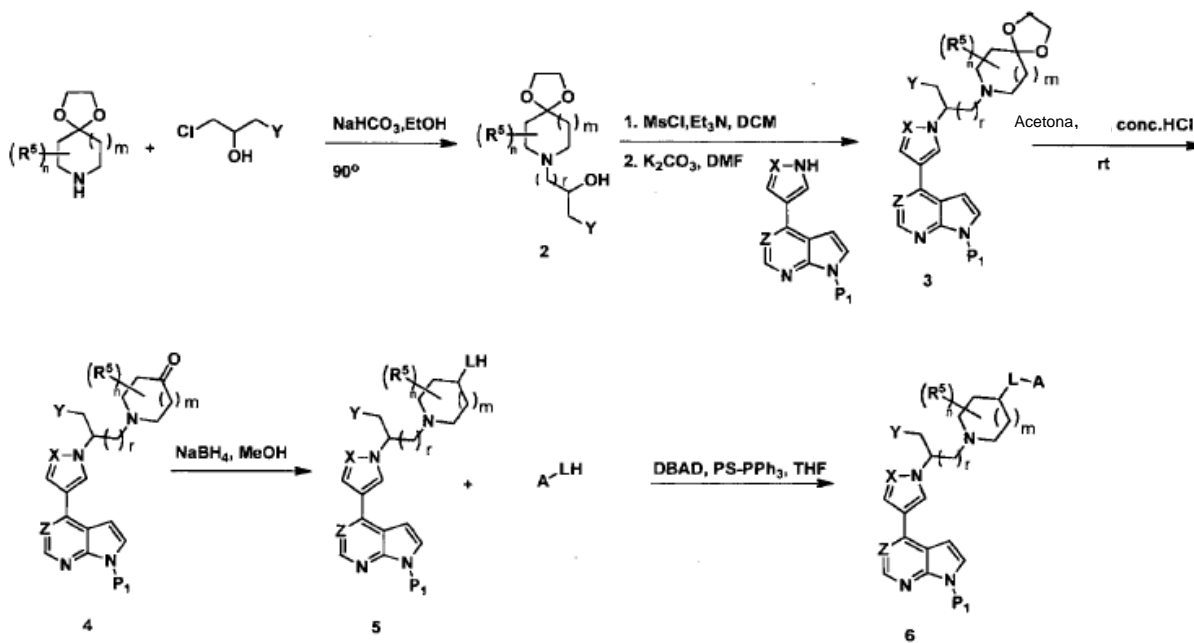
La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede monitorizarse la formación de productos por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (CCF).

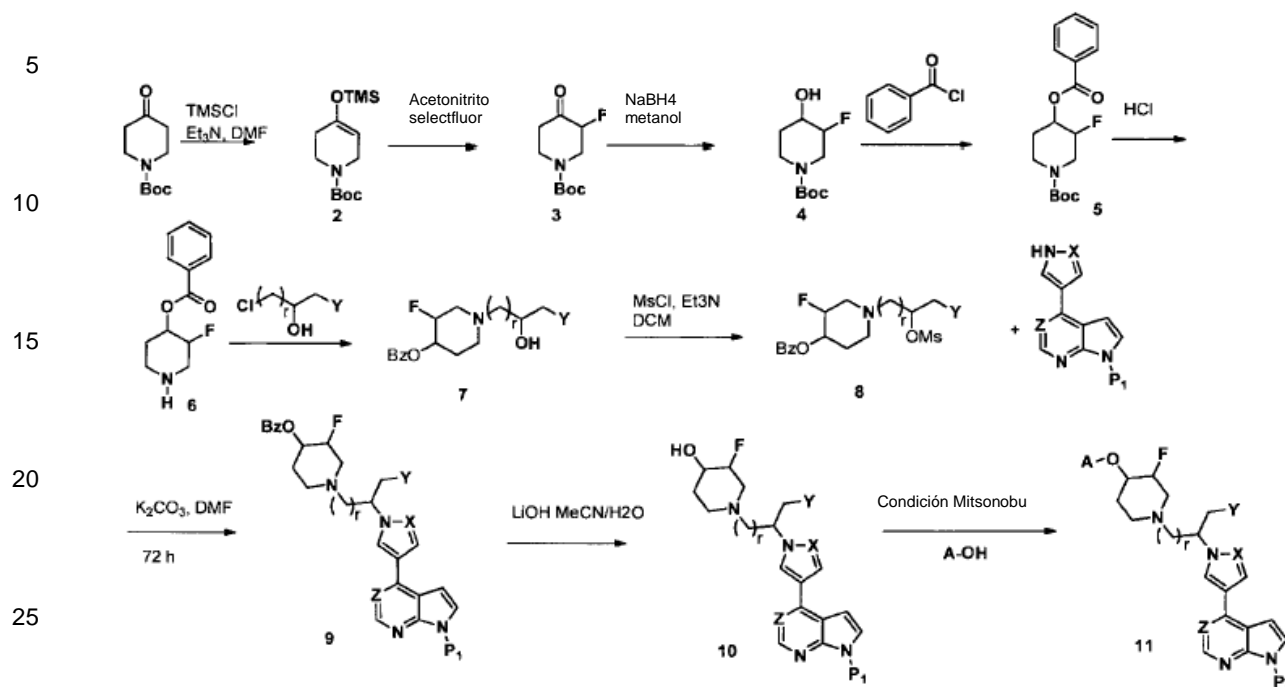
Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por métodos análogos mostrados en el Esquema I. Por consiguiente, se hace reaccionar 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano con un cloruro de hidroxialcano dando el compuesto 2. El producto de acoplamiento pueden entonces tratarse con cloruro de metanosulfonilo, seguido de hacer reaccionar con el compuesto de pirrolo[2,3-d]pirimidina protegido dando el compuesto 3. El compuesto de fórmula 3 puede entonces desprotegerse dando una oxopiperidina 4. El compuesto de fórmula 4 puede entonces reducirse dando el alcohol 5. El derivado de alcohol puede entonces hacerse reaccionar con fenol sustituido mediante un procedimiento de reacción de Mitsunobu dando el compuesto deseado de fórmula 6. El grupo protector P₁ del compuesto 6 puede entonces eliminarse dando el compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I, en la que R⁵ es flúor, pueden prepararse por métodos análogos a aquellos mostrados en el Esquema II. Por consiguiente, se hace reaccionar 4-oxo-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo con TMS-Cl dando el compuesto 2, que puede estar fluorado, dando el compuesto de fluoro-piperidina 3. El compuesto 3 puede reducirse dando un alcohol 4, que puede protegerse dando el compuesto 5. El compuesto 5 puede convertirse en el compuesto 11 de una manera similar del Esquema I, que puede entonces desprotegerse para eliminar P₁, dando el compuesto de Fórmula I.

ESQUEMA 1



Esquema 2



Métodos

Los compuestos de la invención son inhibidores de JAK, y la mayoría de los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK. Un inhibidor selectivo de JAK es un compuesto que inhibe la actividad de JAK1 preferencialmente con respecto a las cinasas de Janus. Por ejemplo, los compuestos de la invención inhiben preferencialmente JAK1 con respecto a uno o más de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben JAK1 preferencialmente con respecto a JAK2 (por ejemplo, tienen una relación CI_{50} de JAK1/JAK2 >1).

JAK1 desempeña una función central en varias rutas de señalización de citocinas y factores de crecimiento que, cuando se desregulan, puede producir o contribuir a estados de enfermedad. Por ejemplo, los niveles de IL-6 son elevados en artritis reumatoide, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonessa, J.E. y col., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Debido a que IL-6 señala, al menos en parte, mediante JAK1, se espera que el antagonizar IL-6 directamente o indirectamente mediante la inhibición de JAK1 proporcione beneficio clínico (Guschin, D., N. y col., *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S. y col., *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres, JAK1 está mutada, produciendo crecimiento y supervivencia de células tumorales no deseables constitutivo (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:9414-8, 2009; Flex E. y col., *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunitarias y cánceres, elevados niveles sistémicos de citocinas inflamatorias que activan JAK1 pueden también contribuir a la enfermedad y/o síntomas asociados. Por tanto, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Inhibidores de JAK1 selectivos pueden ser eficaces mientras que evitan efectos innecesarios y posiblemente no deseables para inhibir otras cinasas JAK.

Los inhibidores de JAK1 selectivos, con respecto a otras cinasas JAK, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas con respecto a inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, varias citocinas importantes y factores de crecimiento señalan mediante JAK2 que incluye, por ejemplo, eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo) (Parganas E y col., *Cell*. 93:385-95, 1998). La Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de glóbulos rojos; de ahí que una insuficiencia de la señalización dependiente de Epo pueda producir números reducidos de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, desempeña una función central en controlar la proliferación y maduración de megacariocitos - las células a partir de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, la señalización de Tpo reducida disminuiría los números de megacariocitos (megacariocitopenia) y reduciría la cifra de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede producir hemorragia no deseable y/o incontrolable. También puede ser deseable la inhibición reducida de otras JAK, tales como JAK3 y Tyk2, ya que se ha mostrado que los seres humanos que carecen de versión funcional de estas cinasas padecen numerosas enfermedades tales como inmunodeficiencia combinada grave o síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y y col., *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P y col., *Nature*. 377:65-8, 1995). Por tanto, un inhibidor de

JAK1 con afinidad reducida u otras JAK tendrían ventajas significativas con respecto a un inhibidor menos selectivo con respecto a efectos secundarios reducidos que implican supresión inmunitaria, anemia y trombocitopenia.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de la misma. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de JAK, que incluye expresión en exceso y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada a JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es una enfermedad asociada a JAK1.

15 Ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que implican el sistema inmunitario que incluyen, por ejemplo, rechazo de trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

20 Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, trastornos autoinmunitarios de la tiroides y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel autoinmunitario bulloso tal como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (PA).

25 Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen afecciones alérgicas tales como asma, alergias alimentarias, dermatitis atópica y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades virales tales como virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela-zóster (VZV) y virus del papiloma humano (VPH).

30 Otros ejemplos de enfermedad asociada a JAK incluyen enfermedades asociadas a la renovación de cartílago, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze, atropatía costal, osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o espondilitis anquilosante.

35 Otros ejemplos de enfermedad asociada a JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, que incluyen crondrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias (por ejemplo, microtia, enotia y condrodisplasia metafisaria).

40 Otros ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas a JAK incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunos productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden producir sensibilización de la piel. En algunas realizaciones, la co-administración o administración secuencial de al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de tal sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la invención.

45 En otras realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es cáncer que incluye aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA) o mieloma múltiple), y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma cutáneo de linfocitos B. LCLT de ejemplo incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoide.

55 En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en el presente documento, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como aquellos informados en el n° de serie de EE.UU. 11/637.545, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, pueden usarse para tratar cánceres asociados a inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado a enfermedad inflamatoria del intestino. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer asociado a colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

65 Enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente aquellas caracterizadas por la expresión de: mutantes de JAK2 tales como aquellos que tienen al menos una mutación en el dominio de pseudo-cinasa (por ejemplo,

JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tienen al menos una mutación fuera del dominio de pseudo-cinasa; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes del receptor de eritropoyetina (EPOR); o expresión desregulada de CRLF2.

Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente trastornos mieloproliferativos (TMP) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), enfermedad sistémica de mastocitos (ESM) y similares. En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (MFP) o mielofibrosis post-policitemia vera/trombocitemia esencial (MF post-PV/TE)).

La presente invención proporciona además métodos para tratar psoriasis u otros trastornos de la piel por administración de una formulación tópica que contiene un compuesto de la invención.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse para tratar hipertensión arterial pulmonar.

La presente invención proporciona además un método para tratar efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos por administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos producen reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como exantema acneiforme o dermatitis relacionada. Agentes farmacéuticos de ejemplo que tienen tales efectos secundarios no deseados incluyen fármacos antineoplásicos tales como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Los compuestos de la invención pueden administrarse sistémicamente o tópicamente (por ejemplo, localizados en la vecindad de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico no deseable. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse tópicamente junto con uno o varios de otros productos farmacéuticos, en las que los otros productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente en ausencia de un compuesto de la invención producen dermatitis de contacto, sensibilización alérgica de contacto, o trastorno de la piel similar. Por consiguiente, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tópicas que contienen el compuesto de la invención y otro agente farmacéutico que puede producir dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

Otras enfermedades asociadas a JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen sarcoidosis, enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, las vías respiratorias superiores que incluyen la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis o las vías respiratorias inferiores que incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones de isquemia-reperfusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como accidente cerebrovascular o paro cardíaco. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como la resultante de o asociada al cáncer. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar reestenosis, esclerodermis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar afecciones asociadas a hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véanse, por ejemplo, Dudley, A.C. y col., *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. y col., *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar otras enfermedades inflamatorias tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y choque séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar gota y tamaño elevado de la próstata debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Otras enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea puede también asociarse a otras afecciones tales como desequilibrio hormonal y/o terapia hormonal, enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, sarcoidosis ósea) o cáncer (por ejemplo, mieloma). La reducción de la resorción ósea debido a los inhibidores de JAK puede ser de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, o aproximadamente el 90 %.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar un trastorno de ojo seco. Como se usa en el presente documento, "trastorno de ojo seco" pretende englobar los estados de enfermedad resumidos en un informe oficial reciente del Seminario sobre Ojo Seco (DEWS), que definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que produce

síntomas de molestia, perturbación visual e inestabilidad de la película de lágrima con posible daño a la superficie ocular. Va acompañado de elevada osmolaridad de la película de lágrima e inflamación de la superficie ocular.” Lemp, “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el trastorno de ojo seco está seleccionado de ojo seco deficiente en lágrima acuosa (OSDLA) o trastorno de ojo seco evaporativo, o combinaciones apropiadas de los mismos. En algunas realizaciones, el trastorno de ojo seco es ojo seco por síndrome de Sjögren (OSSE). En algunas realizaciones, el trastorno de ojo seco es ojo seco no por síndrome de Sjögren (OSNSE).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar conjuntivitis, uveítis (incluyendo uveítis crónica), corioiditis, retinitis, ciclitis, escleritis, episcleritis o iritis; tratar inflamación o dolor relacionado con trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (queratomileusis sub-epitelial asistida por láser); inhibir la pérdida de agudeza visual relacionada con trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, o LASEK; o inhibir el rechazo de trasplante en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, los compuestos de la invención, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como aquellos informados en el nº de serie de EE.UU. 11/637.545, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, pueden usarse para tratar disfunción o insuficiencia respiratoria asociada a infección viral, tal como gripe y SARS.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, para la preparación de un medicamento para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para modular una JAK1. En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para su uso en un método para modular una JAK1.

Como se usa en el presente documento, el término “poner en contacto” se refiere a poner juntos restos indicados en un sistema *in vitro* o 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, tal como un ser humano, que tiene una JAK, además de, 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 el presente documento, el término “individuo” o “paciente”, usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener adicionalmente el desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, además de inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399, que se incorpora en el presente

documento por referencia en su totalidad, u otros agentes en combinación con los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

5 Quimioterapéutico de ejemplo incluye inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

10 Esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.521.184, el documento WO 04/005281 y el nº de serie de EE.UU. 60/578.491, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

15 Inhibidores de Flt-3 adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha desvelado en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

20 Inhibidores de RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha desvelado en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

25 Inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha desvelado en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

30 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o varios de otros inhibidores de cinasas que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de cinasas.

35 En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de JAK de la invención pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin agravamiento de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple pueden incluir, por ejemplo, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen los inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son desenlaces deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona 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 administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

45 En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con al menos un inhibidor de JAK en las que la dexametasona se administra intermitentemente a diferencia de continuamente.

50 En algunas otras realizaciones, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de citoblastos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es acetónido de fluocinolona (Retisert®), o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas realizaciones, el corticosteroide es triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional está seleccionado de Dehydrex™ (Holles Labs), civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (duramicina, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolan-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo

sintético de resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), deshidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloiquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, agonista colinérgico, modulador de receptores de TRP-1, un bloqueante de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un agonista de receptores de P2Y2, un agonista de receptores muscarínicos, otro inhibidor de JAK, inhibidor de cinasas Bcr-Abl, inhibidor de cinasas Flt-3, inhibidor de cinasas RAF e inhibidor de cinasas FAK tales como, por ejemplo, aquellas descritas en el documento WO 2006/056399, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina).

En algunas realizaciones, el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son colirios emolientes (también conocidos como "lágrimas artificiales") que incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o carboximetilcelulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento de ojo seco compensando la capacidad reducida de humedecimiento y lubricación de la película de lágrima. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico, tal como N-acetil-cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y, por tanto, reducir la viscosidad de la película de lágrima.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios que incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; beta-lactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o el antibiótico azalida.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la ciencia farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, que dependen de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas que incluyen administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracralear, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Si el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud internacional nº WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; edulcorantes; y aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más normalmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto integra compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto integra compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia apreciará que esto integra compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo.

El compuesto activo puede ser eficaz a lo largo de un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrada se determinará normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluye la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el actual compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio 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 refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo está normalmente disperso uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último

5 en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

15 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes 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 describen arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en lata pueden nebulizarse usando gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran la formulación de un modo apropiado.

25 Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Composiciones de vehículo de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o varios de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilesteárico. Pueden formularse geles usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente el 0,1, al menos aproximadamente el 0,25, al menos aproximadamente el 0,5, al menos aproximadamente el 1, al menos aproximadamente el 2, o al menos aproximadamente el 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociados a instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

35 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Dosis eficaces dependerán de la afección de enfermedad que esté tratándose, además del criterio del profesional clínico que atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

45 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, siendo la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores producirá la formación de sales farmacéuticas.

50 La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del médico que receta. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de animales *in vitro* o de modelo.

65 Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se han

enumerado anteriormente en este documento.

5 En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición oftálmica. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos comprenden administración del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo oftálmicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida, composición semi-sólida, inserto, película, micropartículas o nanopartículas.

10 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición semi-sólida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, composiciones líquidas y semi-sólidas. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende disolución acuosa, una suspensión acuosa, una pomada o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se aplica tópicamente a la parte delantera del ojo, bajo el párpado superior, sobre el párpado inferior y en el fondo de saco. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se esteriliza. La esterilización puede llevarse a cabo por técnicas conocidas como esterilización por filtración de la disolución o calentando la disolución en la ampolla lista para su uso. Las composiciones oftálmicas de la invención pueden contener adicionalmente excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Ejemplos de tales excipientes son agentes conservantes, agentes de tamponamiento, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

25 Como se usa en el presente documento, el término "vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que puede contener y liberar el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que es compatible con el ojo. En algunas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable es agua o una disolución o suspensión acuosa, pero también incluye aceites tales como aquellos usados para preparar pomadas y matrices poliméricas tal como se usan en insertos oculares. En algunas realizaciones, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Composiciones oftálmicas líquidas, que incluyen tanto pomadas como suspensiones, pueden tener una viscosidad que es apta para la vía de administración seleccionada. En algunas realizaciones, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoise.

35 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas pueden comprender además uno o más de tensioactivos, adyuvantes, tampones, antioxidantes, ajustadores de la tonicidad, conservantes (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito sódico, perborato de sodio, polyquaternium-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, glicol 400, hidroximetilcelulosa de propilenglicol, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico e hidroxipropilcelulosa) y similares. Aditivos en la formulación pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro sódico, bicarbonato sódico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, aceite de ricino y perborato de sodio.

40 Las composiciones oftálmicas acuosas (disoluciones o suspensiones) generalmente no contienen constituyentes fisiológicamente u oftálmicamente perjudiciales. En algunas realizaciones, se usa agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ajustarse añadiendo cualquier ácido, base o tampón de ajuste del pH fisiológica y oftálmicamente aceptable para estar dentro del intervalo de aproximadamente 5,0 a 8,5. Ejemplos de ácidos oftálmicamente aceptables incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido sódico, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio, trometamina, trishidroximetilamino-metano y similares. Sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases anteriormente mencionados.

50 En algunas realizaciones, los métodos implican formar o suministrar un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de agente terapéutico que no se elimina rápidamente por las lágrimas u otro mecanismo de limpieza del ojo. Esto permite que altas concentraciones sostenidas continuadas del agente terapéutico estén presentes en el líquido sobre la superficie externa del ojo por una única aplicación. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la absorción y penetración puede ser dependiente de tanto la concentración del fármaco disuelto como la duración del contacto del tejido externo con el líquido que contiene el fármaco. Como el fármaco se elimina por eliminación del líquido ocular y/o absorción en el tejido del ojo, se proporciona más fármaco, por ejemplo disuelto, en el líquido ocular reforzado del depósito. Por consiguiente, el uso de un depósito puede facilitar más fácilmente la carga del tejido ocular para agentes terapéuticos más insolubles. En algunas realizaciones, el depósito puede permanecer durante hasta ocho horas o más. En algunas realizaciones, las formas de liberación prolongada oftálmicas incluyen, pero no se limita a, suspensiones poliméricas acuosas, pomadas e insertos sólidos.

65 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una pomada o gel. En alguna realización, la composición oftálmica es un vehículo de administración basado en aceite. En algunas realizaciones, la composición comprende una base de petróleo o lanolina a la que se añade el principio activo, normalmente como del 0,1 al 2 %, y excipientes. Bases comunes pueden incluir, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la pomada se aplica como una banda sobre el párpado inferior.

En alguna realización, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas realizaciones, el inserto oftálmico es biológicamente inerte, suave, bio-erosionable, viscoelástico, estable a la esterilización después de exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones de bacterias transmitidas por el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas realizaciones, el inserto comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ejemplo, una matriz de polímero. La matriz es normalmente un polímero y el agente terapéutico está generalmente disperso en su interior o unido a la matriz de polímero. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede liberarse lentamente de la matriz mediante disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas realizaciones, el polímero es bioerosionable (soluble) y la tasa de disolución en el mismo puede controlar la tasa de liberación del agente terapéutico dispersado en él. En otra forma, la matriz de polímero es un polímero biodegradable que se disgrega tal como mediante hidrólisis para así liberar el agente terapéutico unido al mismo o dispersado en él. En otras realizaciones, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados de un recubrimiento polimérico adicional para controlar adicionalmente la liberación. En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero biodegradable tal como policaprolactona (PCL), un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), poli(cianoacrilato de alquilo), poliuretano, un nailon, o poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) o un copolímero de cualquiera de estos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se dispersa en el material de matriz o se dispersa entre la composición de monómero usada para preparar el material de matriz antes de la polimerización. En algunas realizaciones, la cantidad de agente terapéutico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 %. En otras realizaciones, la matriz de polímero biodegradable o bioerosionable se usa de manera que el inserto gastado no tenga que retirarse. A medida que el polímero biodegradable o bioerosionable se degrada o disuelve, el agente terapéutico se libera.

En otras realizaciones, el inserto oftálmico comprende un polímero, que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en Wagh y col., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (enero de 2008), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ejemplo, familia Eudragit® de polímeros de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetilsiloxano), poli(óxido de etileno), poli(lactida-co-glicolida), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(alcohol vinílico) o poli(fumarato de propileno). En algunas realizaciones, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas realizaciones, el inserto es un conjugado de ácido poliacrílico de 450 kDa-cisteína.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una película oftálmica. Polímeros adecuados para tales películas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Wagh y col. (véase arriba). En algunas realizaciones, la película es una lente de contacto blanda tal como las preparadas a partir de copolímeros de N,N-dietilacrilamida y ácido metacrílico reticulado con dimetacrilato de etilenglicol.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En alguna realización, las microesferas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las microesferas se inyectan al segmento posterior del ojo, en el espacio coroidal, en la esclerótica, intravítreamente o sub-retinariamente. En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en Wagh y col. (véase arriba), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido poliitacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) o poli(ácido láctico). En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas de lípido sólidas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es una zeolita inorgánica o resina orgánica sintética. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico incluye, pero no se limita a, aquellas descritos en Wagh y col. (véase arriba), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o un agente de suspensión polimérica se suspende en un medio acuoso. En algunas realizaciones, las suspensiones poliméricas acuosas pueden formularse de manera que retengan la misma o sustancialmente la misma viscosidad en el ojo que tenía antes de la administración al ojo. En algunas realizaciones, pueden formularse de manera que haya elevada gelificación tras el contacto con el líquido lagrimal.

Compuesto marcado y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcados, marcados fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, que incluyen el ser humano, y para identificar ligandos de JAK que inhiben la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente hallado en la naturaleza (es decir, que se produce naturalmente).

5 Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^3H (también escrito T para tritio) ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radio-marcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para el marcado de JAK *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de obtención de radio-imágenes, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

15 Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido está seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 ó 3 átomos de deuterio.

La presente invención puede incluir adicionalmente métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos orgánicos son muy conocidos en la técnica, y un experto habitual en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de invención.

Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que se marca puede evaluarse para su capacidad para unirse a JAK monitorizando su variación de concentración cuando se pone en contacto con la JAK, mediante el seguimiento de la marca. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) pueden evaluarse para su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una JAK (es decir, compuesto patrón). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto patrón para unirse a la JAK directamente se correlaciona con su afinidad de unión. En cambio, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto patrón se marca y los compuestos de prueba no se marcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto patrón marcado se monitoriza con el fin de evaluar la competición entre el compuesto patrón y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

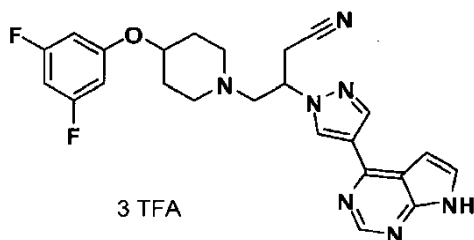
35 Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a JAK, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia. Instrucciones, bien como panfletos o etiquetas, que indican cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para administración y/o pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

45 EJEMPLOS

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para dar esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de JAK según al menos un ensayo descrito en el presente documento.

55 Ejemplo 1. Tris(trifluoroacetato) de 4-[4-(3,5-difluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



Etapa 1. 4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-hidroxi-butanonitrilo

A una disolución de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (9,0 g, 63 mmoles) y (3R)-4-cloro-3-hidroxi-butanonitrilo (6,4 g, 52 mmoles) en etanol (120 ml) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (6,7 g, 80 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 20 horas. Después de enfriarse, la mayor parte del etanol se evaporó. La mezcla restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Entonces, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando un aceite naranja que se purificó en columna de gel de sílice dando el producto deseado (7,2 g, 61 %) como un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,95 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 2,51 (m, 6H), 1,73 (m, 4H). CL-EM (M+H)⁺: 227,1.

Etapa 2. Metanosulfonato de 2-ciano-1-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilmetil)etilo

Una disolución de 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-hidroxi-butanonitrilo (7,2 g, 32 mmoles) y trietilamina (6,65 ml, 47,7 mmoles) en cloruro de metileno (200 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,45 ml, 44,5 mmoles) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua (20 ml), a continuación se diluyó con diclorometano (DCM). A continuación, la mezcla se lavó con agua (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado (9,4 g, 97 %). El producto en bruto se usó inmediatamente para la siguiente reacción. CL-EM (M+H)⁺: 305,1.

Etapa 3. 4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

A una disolución de metanosulfonato de 2-ciano-1-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilmetil)etilo (9,4 g, 31 mmoles) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10,7 g, 34,0 mmoles) en DMF (100,0 ml) se añadió carbonato de potasio (12,8 g, 92,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 91 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, a continuación se lavó con agua (2x) y salmuera. Las disoluciones orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó con columna de gel de sílice dando del producto (10,5 g, 65 %) como un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,98 (t, 2H), 0,02 (s, 9H). CL-EM (M+H)⁺: 524,3.

Etapa 4. 4-(4-Oxopiperidin-1-il)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

A una disolución de 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (1,00 g, 1,91 mmoles) en acetona (20 ml) a 0 °C se añadió HCl acuoso (3,2 ml, 39 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La disolución se dispuso en un baño de agua con hielo de nuevo y se añadió HCl adicional (3,2 ml) y se agitó durante 5 horas. El matraz se dispuso en un baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se basificó ligeramente por la lenta adición de disolución 6 M de NaOH. Se evaporó la acetona y la mezcla restante se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto en bruto que se purificó con columna de gel de sílice dando el producto deseado (0,58 g, 62 %). CL-EM (M+H)⁺: 480,0.

Etapa 5. 4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

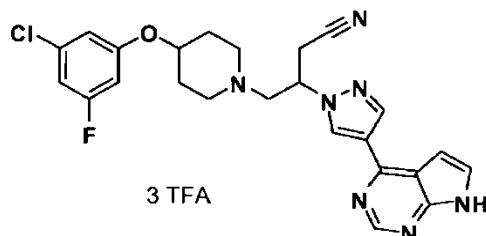
A una disolución de 4-(4-oxopiperidin-1-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (0,58 g, 0,97 mmoles) en metanol (10 ml) a 0 °C se añadió tetrahidrobórato de sodio (48 mg, 1,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación se extinguió con agua. Se evaporó el disolvente, entonces la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con columna de gel de sílice dando el producto deseado (0,24 g, 52 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,98 (t, 2H), 0,0 (s, 9H). CL-EM (M+H)⁺: 482,3.

Etapa 6. Tris(trifluoroacetato) de 4-[4-(3,5-difluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

A una mezcla de resina de trifenilfosfina (54,6 mg, 0,114 mmoles) en THF (0,6 ml) se añadió 3,5-difluorofenol (10,1 mg, 0,0778 mmoles) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (19,1 mg, 0,0830 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (25,0 mg, 0,0519 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se lavaron el vial y la resina con DCM y se filtraron. Los filtrados se lavaron con disolución ac. al 10 % de NaOH. Se recogió la fase orgánica y se concentró dando el producto en bruto. El residuo en bruto se disolvió en cloruro de metileno (0,20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,17 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) seguido de añadir etilendiamina (0,10

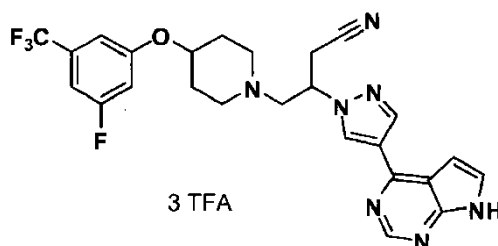
ml, 1,50 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por CL preparativa-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (ACN)/H₂O que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA)) para proporcionar el producto deseado (12,6 mg, 30 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,54 (t, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,52 (s a, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,15 (m, 4H). CL-EM (M+H)⁺: 464,1.

Ejemplo 2. Tris(trifluoroacetato de 4-[4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



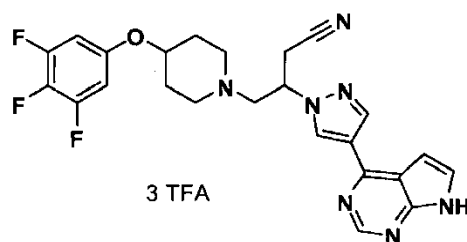
Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, usando 3-cloro-5-fluorofenol como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 481,2.

Ejemplo 3. Tris(trifluoroacetato) de 4-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



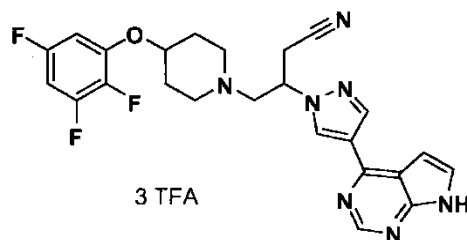
Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, Etapa 6, usando 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 514,2.

Ejemplo 4. Tris(trifluoroacetato) de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo



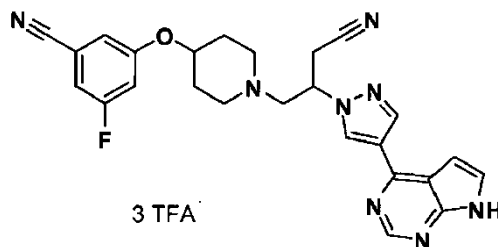
Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, usando 3,4,5-trifluorofenol como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 482,2.

Ejemplo 5. Tris(trifluoroacetato) de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(2,3,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo



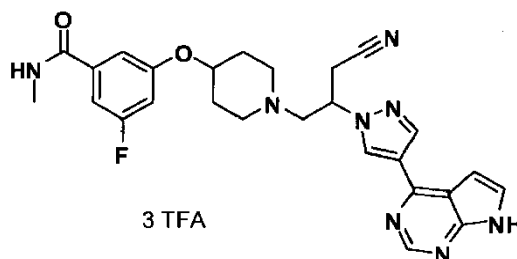
Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, Etapa 6, usando 2,3,5-trifluorofenol como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 482,2.

Ejemplo 6. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo



Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, usando 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 471,3.

Ejemplo 7. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-metilbenzamida



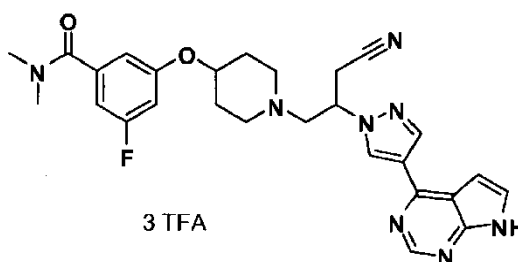
Etapa 1. 3-Fluoro-5-hidroxi-N-metilbenzamida

A una mezcla de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-N-metilbenzoico (100 mg, 0,60 mmoles), cloruro de metilamonio (43 mg, 0,64 mmoles) y trietilamina (130 μ l, 0,96 mmoles) en cloruro de metileno (3,4 ml) y DMF (0,50 ml) se añadió resina de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,77 g, 0,96 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando el producto deseado (46 mg, 40 %). CL-EM (M+H)⁺: 170,1.

Etapa 2. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-metilbenzamida

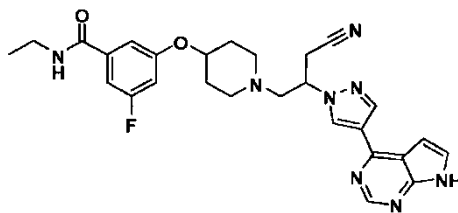
Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, Etapa 6, usando 3-fluoro-5-hidroxi-N-metilbenzamida como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 503,3.

Ejemplo 8. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 7, usando clorhidrato de dimetilamina como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 517,1.

Ejemplo 9. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-N-etil-5-fluorobenzamida



Etapa 1. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoato de metilo

Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 1, Etapa 6, a partir de 3-fluoro-5-hidroxibenzoato de metilo (185 mg, 1,09 mmoles), con la excepción de que se purificó por columna ultrarrápida (eluida con 0-10 % de MeOH/DCM). CL-EM (M+H)⁺: 634,0.

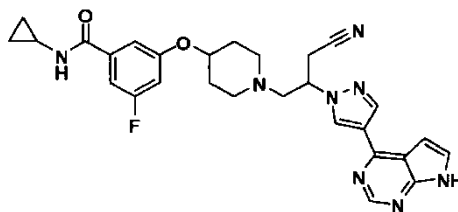
Etapa 2. Ácido 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoico

A una mezcla de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoato de metilo (40 mg, 0,05 mmoles), THF (0,1 ml), metanol (1,0 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio, monohidratado (10 mg, 0,25 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 N, y los disolventes se evaporaron. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado (36 mg, 100 %) como un sólido. CL-EM (M+H)⁺: 620,3.

Etapa 3. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-N-etil-5-fluorobenzamida

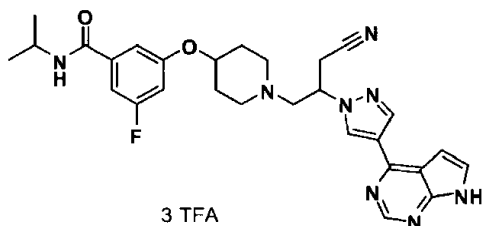
A una mezcla de ácido 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoico (18 mg, 0,029 mmoles) y etilamina 2,0 M en THF (21,8 µl, 0,0436 mmoles) en cloruro de metileno (0,2 ml) y dimetilformamida (DMF) (50 µl) se añadieron trietilamina (6,1 µl, 0,0436 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19,3 mg, 0,0436 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se añadió disolución saturada de NaHCO₃, luego se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en DCM (0,2 ml) y TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró. Al vial de reacción se añadió MeOH (0,5 ml) y etilendiamina (EDA) (0,1 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por CL preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH para proporcionar el producto deseado (2,7 mg, 18 %). CL-EM (M+H)⁺: 517,3.

Ejemplo 10. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida



Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 9, Etapa 3, usando ciclopropilamina como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 529,3.

Ejemplo 11. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-isopropilbenzamida



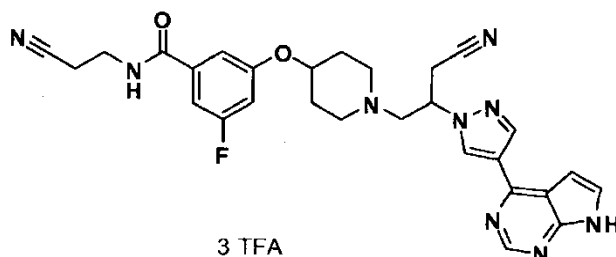
15 A una mezcla de ácido 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoico (20,0 mg, 0,0323 mmoles), 2-propanamina (3,02 μ l, 0,0355 mmoles) y trietilamina (6,75 μ l, 0,0484 mmoles) en DMF (0,30 ml) se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (18,4 mg, 0,0484 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 \times). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en cloruro de metileno (0,15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml, 1,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró. Al vial de reacción se añadió metanol (0,40 ml) y etilendiamina (80 μ l, 1 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por CL preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O que contiene 0,1 % de TFA) dando el producto deseado (11,7 mg, 68 %). RMN ^1H (CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,26 (m, 6H), 2,15 (m, 4H), 1,22 (d, 6H). CL-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 531,3.

20

25

Ejemplo 12. Tris(trifluoroacetato) de N-(2-cianoetil)-3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida

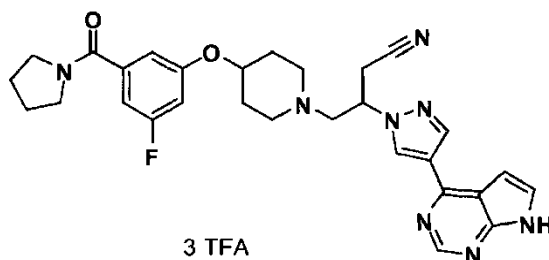
30



40 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando β -cianoetilamina como material de partida. CL-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 542,3.

Ejemplo 13. Tris(trifluoroacetato) de 4-{4-[3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

45

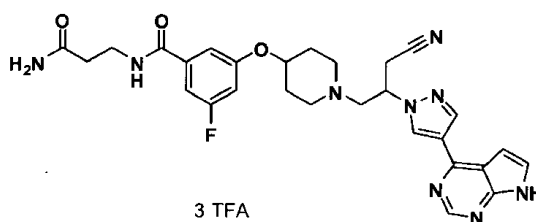


55 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando pirrolidina como material de partida. CL-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 543,3.

Ejemplo 14. Tris(trifluoroacetato) de N-(3-amino-3-oxopropil)-3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida

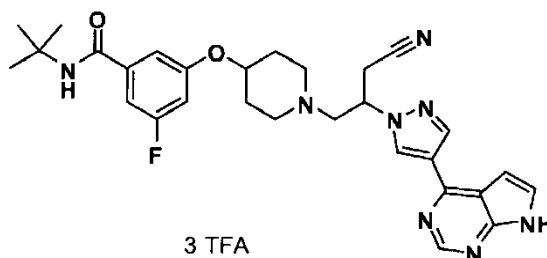
60

65



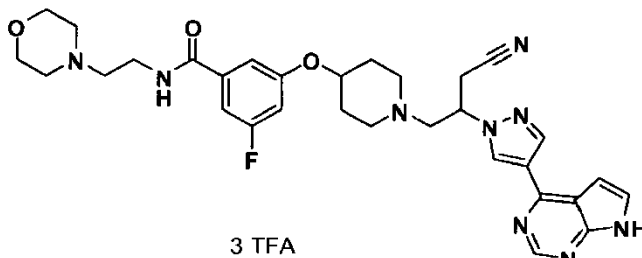
10 El compuesto del título se preparó por hidrólisis del producto del Ejemplo 12. CL-EM (M+H)⁺: 560,3.

15 **Ejemplo 15. Tris(trifluoroacetato) de N-(terc-butil)-3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida**



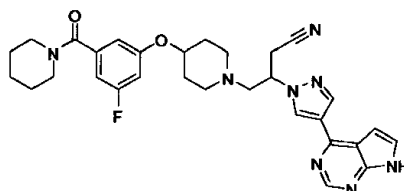
25 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando *terc*-butilamina como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 545,3.

30 **Ejemplo 16. Tris(trifluoroacetato) de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida**



40 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando *N*-(2-aminoetil)morfolina como material de partida. RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,30 (m, 4H). CL-EM (M+H)⁺: 602,3.

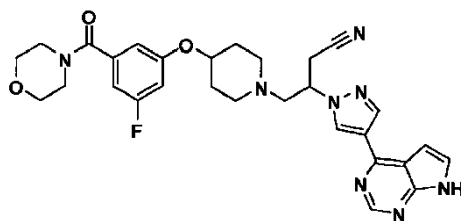
45 **Ejemplo 17. 4-{4-[3-Fluoro-5-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo**



55 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando piperidina como material de partida, con la excepción de que la purificación se hizo por CL preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH). CL-EM (M+H)⁺: 557,3.

60 **Ejemplo 18. 4-{4-[3-Fluoro-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo**

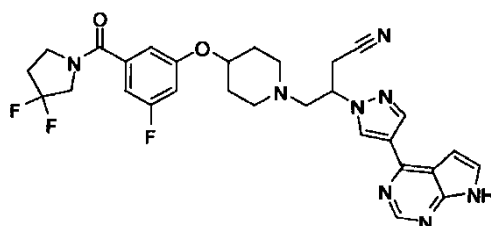
65



5

10 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando morfolina como material de partida, con la excepción de que la purificación se hizo por CL preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH). CL-EM (M+H)⁺: 559,3.

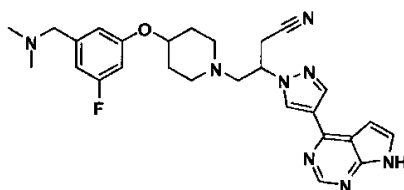
15 **Ejemplo 19. 4-(4-(3-((3,3-Difluoropirrolidin-1-il)carbonil)-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo**



20

25 Este compuesto se preparó según el método del Ejemplo 11, usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina como material de partida, con la excepción de que la purificación se hizo por CL preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH). CL-EM (M+H)⁺: 579,3.

30 **Ejemplo 20. 4-(4-(3-[(Dimetilamino)metil]-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (quiral)**



35

40

Etapa 1. 3-Fluoro-5-hidroxibenzaldehído

45 A una suspensión de 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 7,29 mmoles) en tolueno (60,0 ml a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en tolueno (18,2 ml, 18,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió la mezcla 1:1 de metanol y agua (10 ml) y se agitó durante 35 minutos. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados se lavaron con agua y salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con columna de gel de sílice (eluida con 10-50 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (0,77 g, 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H).

50

Etapa 2. 3-[(Dimetilamino)metil]-5-fluorofenol

55 A una mezcla de clorhidrato de dimetilamina (160 mg, 1,96 mmoles) y 3-fluoro-5-hidroxibenzaldehído (250,0 mg, 1,784 mmoles) en cloruro de metileno (9,0 ml) se añadió trietilamina (323 μl, 2,32 mmoles) y resina de triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 2,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche, a continuación se filtró y se concentró. El bruto se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con 0-15 % de metanol/DCM) dando el producto deseado (0,21 g, 70 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,55 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,89 (s, 2H). CL-EM (M+H)⁺: 170,1.

60 **Etapa 3. 4-(4-(3-[(Dimetilamino)metil]-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo**

65 A una mezcla de 3-[(dimetilamino)metil]-5-fluorofenol (158 mg, 0,934 mmoles) en cloruro de metileno (9 ml) se añadió resina de trifetilfosfina (578 mg, 1,37 mmoles) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (229 mg, 0,996 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir una disolución de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (300 mg, 0,6 mmoles) en cloruro de

metileno (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió resina de trifetilfosfina adicional (0,5 g), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,23g) y DCM (8 ml) y se agitó durante 2 horas adicionales. Se lavó el vial y la resina con DCM y se filtró. Los filtrados se lavaron con disolución ac. al 10 % de NaOH . La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó por columna de gel de sílice (eluida con 0-15 % de metanol/DCM) dando el producto protegido con SEM. CL-EM (M+H)⁺: 633,5. Al producto purificado se añadió cloruro de metileno (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19 mmoles) y se agitó durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron antes de añadir metanol (3,5 ml) y etilendiamina (0,70 ml, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación se concentró. El concentrado se recogió en DCM y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto en bruto que se purificó por HPLC prep quirál (columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µ, 60 % de etanol/Hex, 0,5 ml/min) para proporcionar 2 enantiómeros.

5 Enantiómero 1 (primero en eluir): CL-EM (M+H)⁺: 503,3.
Enantiómero 2 (segundo en eluir): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,64 (t, 3H), 4,94 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,19 (d, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,54 (m, 2H). CL-EM (M+H)⁺: 503,3.

10
15

Ejemplos 21-30.

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos para producir el Ejemplo 20, etapa 2-3.

20

25

30

35

40

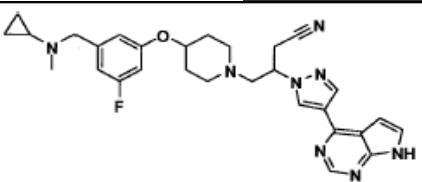
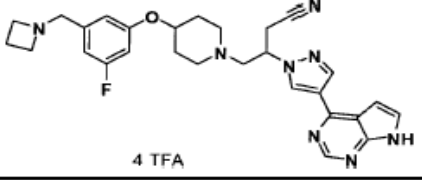
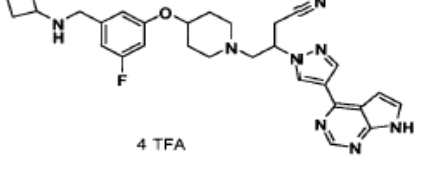
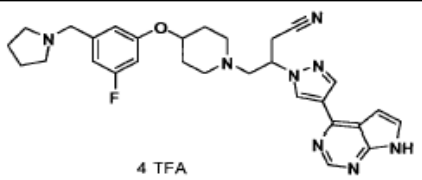
45

50

55

60

65

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5 21		4-([4-(3-{{[ciclopropilo (metil) amino]metilo}-5-fluorofenoxi)piperidina-1-yl]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-yl]butanenitrilo	529.3
10 15 22		4-{4-[3-(azetidina-1-ilometilo)-5-fluorofenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrileotetrakis(trifluoroacetato	515.3
20 23		4-(4-{3-[(ciclobutilamino)metilo]-5-fluorofenoxi}piperidina-1-ilo)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanonitrilo tetrakis(trifluoroacetato)	529.3
25 30 24		4-{4-[3-fluoro-5-(pirrolidina-1-ilmetilo)fenoxi]piperidin-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo tetrakis(trifluoroacetato)	529.3

35

40

45

50

55

60

65

(continúa)

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5		4-{4-[3-fluoro-5-(piperidina-1-ilometil)fenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	543.3
10		4-{4-[3-fluoro-5-(morfolina-4-ilmetilo)fenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	545.3
15		4-(4-{3-[(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)metil]-5-fluorofenoxi}piperidina-1-ilo)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	565.3
20		4-[4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidina-1-ilo]metil)fenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	543.3
25		4-[4-(3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidina-1-ilo]metil)fenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	543.3
30		4-[4-(3-fluoro-5-[(2-metoxietilo)amino]metil)fenoxi]piperidina-1-ilo}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]butanenitrilo	533.2

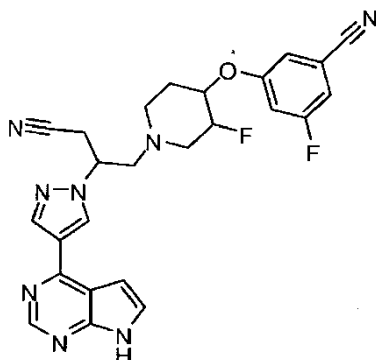
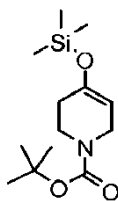
45

50

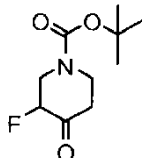
55

60

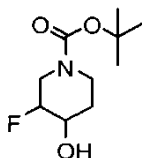
65

Ejemplo 31. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo (dos diaestereómeros)**Etapa 1. 4-[(Trimetilsilil)oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

30 A una disolución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo (7,73 g, 38,8 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió clorotrimetilsilano (5,91 ml, 46,6 mmoles), seguido de trietilamina (13,0 ml, 93,2 mmoles). La mezcla heterogénea resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla enfriada se filtró y se diluyó con hexanos, se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x) y salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 6,2 g (58 %) del producto deseado como un aceite. CL-EM (M+H-56)⁺: 216,1.

Etapa 2. 3-Fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

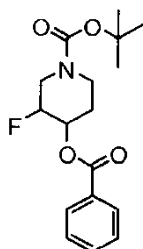
45 A una disolución de 4-[(trimetilsilil)oxil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,15 g, 22,6 mmoles) en acetonitrilo (140 ml) a temperatura ambiente se añadió Selectfluor (8,84 g, 25,0 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó con columna de gel de sílice dando el producto deseado (3,6 g, 73 %) como un sólido. CL-EM (M+H-56)⁺: 162,1.

Etapa 3. 3-Fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

60 A una disolución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,60 g, 16,6 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,815 g, 21,5 mmoles). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y metanol, se eliminó a vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando los diaestereómeros 1 (primero en eluir) (0,95 g, 26 %) y diaestereómeros 2 (segundo en eluir) (2,7 g, 74 %). CL-EM (M+H-56)⁺: 164,1.

Etapa 4. 4-(Benzoiloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



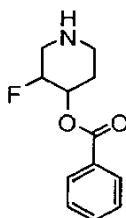
10

15 A una disolución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (diaestereómeros 1, 0,95 g, 4,3 mmoles) en THF (10,0 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,260 g, 6,50 mmoles). Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió cloruro de benzoilo (0,604 ml, 5,20 mmoles) y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice dando el producto deseado como un aceite (0,80 g, 57 %). El diaestereómero 2 de la última etapa se convirtió en el producto deseado usando la misma condición en 63 % de rendimiento. CL-EM (M+Na)⁺: 346,1.

20

Etapa 5. Benzoato de 3-fluoropiperidin-4-ilo

25



30

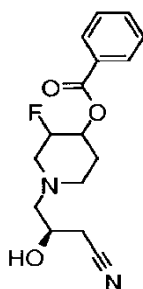
35 A una disolución de 4-(benzoiloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (diaestereómero 2, 2,6 g, 8,0 mmoles) en cloruro de metileno (38 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (16 ml, 64 mmoles). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución de reacción se diluyó con éter. El precipitado se filtró y se secó dando el producto deseado como un sólido blanco (1,8 g, 100 %). El diaestereómero 1 se convirtió en el producto deseado en la misma condición con un rendimiento del 100 %. CL-EM (M+H)⁺: 224,1.

35

40

Etapa 6. Benzoato de 1-((R)-3-ciano-2-hidroxipropil)-3-fluoropiperidin-4-ilo

45



50

55 A una disolución de benzoato de 3-fluoropiperidin-4-ilo (diaestereómero 1, 532 mg, 2,38 mmoles) y (3R)-4-cloro-3-hidroxiutanonitrilo (301 mg, 2,44 mmoles) en etanol (5,4 ml) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,02 g, 12,1 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 20 horas. Después de enfriarse, la mayor parte del etanol se evaporó. La mezcla restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Entonces, los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó con CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH a 60 ml/min) dando el producto deseado (0,375 g, 51 %). El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 2 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 43 %. CL-EM (M+H)⁺: 307,1.

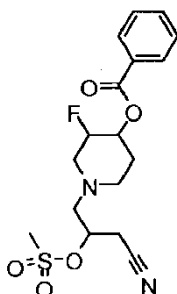
60

Etapa 7. Benzoato de 1-{3-ciano-2-[(metilsulfonil)oxi]propil}-3-fluoropiperidin-4-ilo

65

5

10



15

20

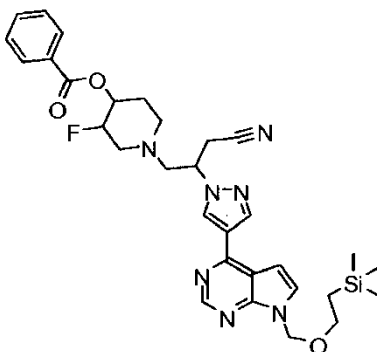
A una disolución de benzoato de 1-(3-ciano-2-hidroxi)propil-3-fluoropiperidin-4-ilo (diaestereómero 1, 0,375 g, 1,22 mmoles) en DCM (7 ml) se añadió trietilamina (0,256 ml, 1,84 mmoles) a 0 °C, seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,133 ml, 1,71 mmoles). La disolución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. La disolución orgánica se lavó con agua (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado (0,47 g, 100 %) como un aceite. El bruto se usó inmediatamente para la siguiente reacción. El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 2 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 100 %. CL-EM (M+H)⁺: 385,1.

25

Etapa 8. Benzoato de 1-{3-ciano-2-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-ilo

30

35



40

45

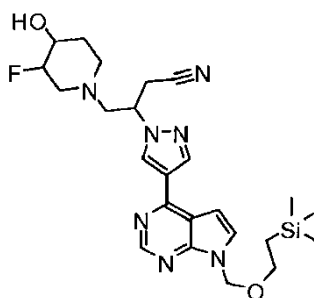
A una disolución de benzoato de 1-{3-ciano-2-[(metilsulfonil)oxi]propil}-3-fluoropiperidin-4-ilo (diaestereómero 2) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,36 g, 1,1 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de potasio (0,46 g, 3,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo, a continuación se lavó con agua (2x) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó con CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente MeCN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH a 60 ml/min) dando el producto deseado (0,389 g, 61 %). El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 1 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 52 %. CL-EM (M+H)⁺: 604,3.

50

Etapa 9. 4-(3-Fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

55

60

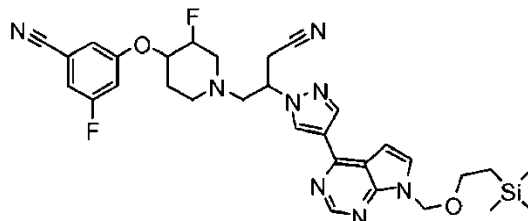


65

A una disolución de benzoato de 1-{3-ciano-2-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-ilo (0,389 g, 0,644 mmoles) (diaestereómero 2) en acetonitrilo (2,0 ml) y agua

(1,0 ml) se añadió hidróxido de litio (30,8 mg, 1,29 mmoles). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado (0,322 g, 100 %). El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 1 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 100 %. CL-EM (M+H)⁺: 500,3.

Etapa 10. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo

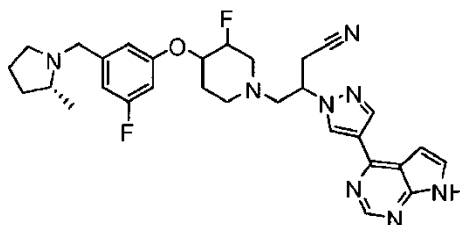


A una mezcla de resina de trifenilfosfina (63,8 mg, 0,133 mmoles) y 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (12,5 mg, 0,0910 mmoles) en cloruro de metileno (0,6 ml) se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (22,3 mg, 0,0970 mmoles) (DBAD). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir una disolución de 4-(3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (30,3 mg, 0,0606 mmoles) (diaestereómero 2) en cloruro de metileno (0,2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se añadió otra porción de resina de trifenilfosfina y DBAD y la disolución se agitó durante 6 horas, entonces se evaporó el disolvente. Se lavaron el vial y la resina con DCM y se filtraron. Los filtrados se lavaron con 10 % de NaOH ac. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El bruto se diluyó con metanol y se purificó con CL preparativa-EM (columna C18 Sunfire eluyendo con un gradiente MeCN/H₂O que contiene 0,1 % de TFA a 30 ml/min) dando el producto deseado (11 mg, 29 %). El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 1 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 14 %. CL-EM (M+H)⁺: 619,3.

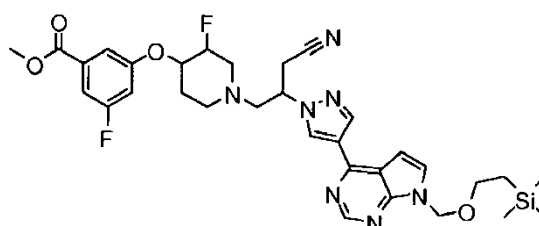
Etapa 11. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo

A una disolución de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo (11 mg, 0,018 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió 0,5 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 1 hora y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadieron 0,2 ml de EDA. Después de agitar durante 2 horas, la disolución de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CL preparativa-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía 0,15 % de NH₄OH) dando el producto (5,4 mg, 62 %). El producto se sintetizó a partir del diaestereómero 1 usando el mismo procedimiento con un rendimiento del 61 % CL-EM (M+H)⁺: 489,2.

Ejemplo 32. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómeros 2)

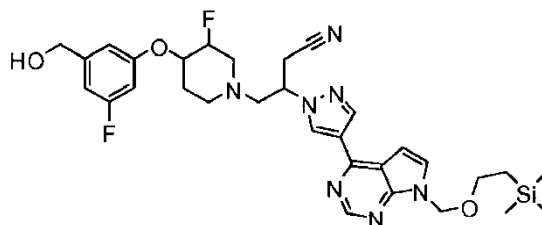


Etapa 1. 3-[(1-{3-Ciano-2-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzoato de metilo



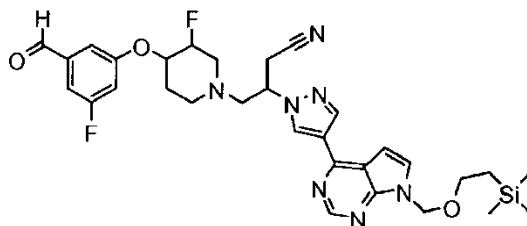
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 31, etapa 10, usando 4-(3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (266 mg, 0,532 mmoles) (diaestereómero 2) y 3-fluoro-5-hidroxibenzoato como materiales de partida. CL-EM (M+H)⁺: 652,3.

5 *Etapa 2. 4-[3-Fluoro-4-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo*



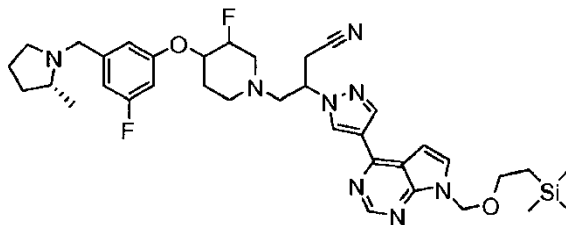
A una disolución de 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)-3-fluoropiperidin-4-il]oxi]-5-fluorobenzoato de metilo (148 mg, 0,227 mmoles) (diaestereómero 2) en tetrahidrofurano (THF) (6,7 ml) se añadió tetrahidroborato de litio (9,9 mg, 0,45 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con disolución de HCl 1 N. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó con CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado (42 mg, 30 %). CL-EM (M+H)⁺: 624,3.

25 *Etapa 3. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-formilfenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo*



A una disolución de 4-{3-fluoro-4-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (42,0 mg, 0,0673 mmoles) (diaestereómero 2) en DCM (3 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (57 mg, 0,13 mmoles). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se diluyó con éter y bicarbonato sódico saturado y se agitó hasta que se formaron dos capas claras. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se usó sin purificación. CL-EM (M+H)⁺: 622,3.

45 *Etapa 4. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo*



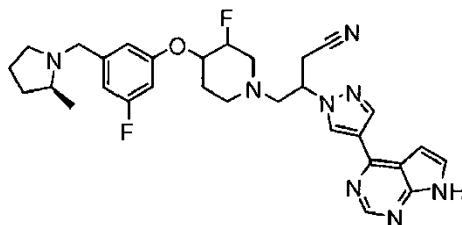
A una mezcla de (2R)-2-metilpirrolidina (2,3 µl, 0,023 mmoles) y 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-formilfenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (13,5 mg, 0,0217 mmoles) (diaestereómero 2) en DCM (0,10 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,032 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La disolución de reacción se filtró, se lavó con DCM adicional y se concentró. El residuo se purificó con CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contiene 0,15 % de NH₄OH) dando el producto deseado (3,4 mg, 23 %). CL-EM (M+H)⁺: 691,4.

65 *Etapa 5. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)fenoxi]piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo*

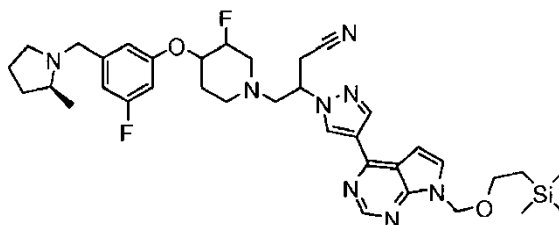
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 31 etapa 11, usando 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2R)-

2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómero 2) como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 561,3.

Ejemplo 33. 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-{{(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómeros 2)



Etapa 1. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-{{(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 32, etapa 4, usando (2S)-2-metilpirrolidina y 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-formilfenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómero 2) como materiales de partida. CL-EM (M+H)⁺: 691,4.

Etapa 2. 4-[3-Fluoro-4-(3-fluoro-5-{{(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómeros 2)

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 31, etapa 11, usando 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-{{(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (diaestereómero 2) como material de partida. CL-EM (M+H)⁺: 561,3.

Ejemplo A: Ensayo *in vitro* de cinasa JAK

Se probaron los compuestos en el presente documento para actividad inhibidora de dianas JAK según el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y col., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142) y JAK2 (a.a. 828-1132) con una marca de His del extremo N se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1 y JAK2 se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Se midieron las Cl_{50} de los compuestos para cada cinasa en reacciones de 40 microl que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y 0,1 mg/ml (0,01 %) de BSA. Para las mediciones de Cl_{50} de 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones fue 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se detuvieron con 20 μ l de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con europio tuvo lugar durante 40 minutos y se midió la señal de HTRF sobre un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Véanse las Tablas A y B para datos relacionados con compuestos de la invención (a 1 mM). Los datos se indican como intervalos, en los que “+” es inferior a 5 nM; “++” es 5 nM a 25 nM; “+++” es superior a 25 nM a 100 nM; y “++++” es superior a 100 nM.

Tabla A

Ej. No.	Forma de sal	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)
1	3TFA	++	+++
2	3TFA	+	+++
3	3TFA	++	++++
4	3TFA	++	+++
5	3TFA	+	++
6	3TFA	+	+++
7	3TFA	+	++
8	3TFA	+	++
9	-	+	++
10	-	+	++
11	3TFA	+	++
12	3TFA	+	++
13	3TFA	+	++
14	3TFA	+	++
15	3TFA	+	+
16	3TFA	+	++
17	-	+	++
18	-	+	++
19	-	+	++
20 enantiómero 2	-	+	++
21	-	+	++++
22	4TFA	+	+++
23	4TFA	++	+++
24	4TFA	+	+++
25	-	+	++
26	-	++	++++
27	-	++	++++
28	-	+	+++
29	-	+	+++
30	-	++	+++

Tabla B

Ej. No.	Forma de sal	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)
31 diastereómero 1	-	++	+++
31 diastereómero 2	-	+	+++
32 diastereómero 2	-	+	++
33 diastereómero 2	-	+	+++

Ejemplo B: Ensayos celulares

Pueden sembrarse líneas de células cancerosas dependientes de citocinas y, por tanto, la transducción de señales de JAK/STAT, para el crecimiento, a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10 % de SBF y 1 nG/ml de citocina apropiada. Los compuestos pueden añadirse a las células en DMSO/medio (concentración final 0,2 % de DMSO) e incubarse durante 72 horas a 37 °C, 5 % de CO₂. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de cuantificación en TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los posibles efectos inespecíficos de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular no accionada con JAK con la misma lectura de ensayo. Todos los experimentos se realizan normalmente por duplicado.

También pueden usarse las líneas celulares anteriores para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de cinasas JAK o posibles sustratos aguas abajo tales como las proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse tras una privación de citocinas durante la noche, seguido de una breve preincubación con compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citocinas de aproximadamente 1 hora o menos. Entonces, las proteínas se extraen de células y se analizan por técnicas conocidas para aquellos expertos en la materia que incluyen transferencia Western o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de compuestos sobre la biología de la supervivencia de células tumorales o sobre mediadores de enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a los últimos, pueden usarse citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN para estimular la activación de JAK produciendo la fosforilación de proteína(s) STAT y posiblemente en perfiles transcripcionales (evaluados por tecnología de matriz o qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL-17. La capacidad de compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocinas puede medirse usando técnicas comunes para aquellos expertos en la materia.

Los compuestos en el presente documento también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan frecuentemente células dependientes de citocina de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que las cinasas JAK no mutadas o mutantes se expresan ectópicamente (James, C. y col., Nature 434:1144-1148; Staerk, J. y col., JBC 280:41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de compuestos sobre la supervivencia celular, proliferación y proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos en el presente documento pueden evaluarse para su actividad que inhibe la proliferación de linfocitos T. Un ensayo tal puede considerarse un ensayo de proliferación accionado por una segunda citocina (es decir, JAK) y también un simple ensayo de supresión inmunitaria o inhibición de la activación inmunitaria. Lo siguiente es un breve resumen de cómo pueden realizarse tales experimentos. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (CMSP) a partir de muestras de sangre completa humana usando el método de separación con Ficoll Hypaque y pueden obtenerse linfocitos T (fracción 2000) a partir de CMSP por elutriación. Pueden mantenerse linfocitos T humanos recientemente aislados en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina) a una densidad de 2×10^6 células/ml a 37 °C durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación de células estimuladas con IL-2, los linfocitos T se trataron primero con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/ml durante 72 h. Después de lavar una vez con PBS, se siembran 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se tratan con compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37 °C durante 72 h y se evalúa el índice de proliferación usando reactivos luminiscentes de CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos en el presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones inmunodeprimidos. Por ejemplo, puede usarse una variante tumorigénica de la línea celular de plasmacitoma INA-6 para inocular subcutáneamente ratones SCID (Burger, R. y col., Hematol J. 2:42-53, 2001). Los

animales portadores de tumor pueden entonces aleatorizarse en grupos de tratamiento con fármaco o vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos por cualquier número de las vías usuales que incluyen oral, i.p., o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se sigue con el tiempo usando compases calibradores. Además, pueden recogerse muestras tumorales en cualquier momento después del inicio del tratamiento para el análisis como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos de los compuestos sobre la actividad de JAK y rutas de señalización aguas abajo. Además, la selectividad del (de los) compuesto(s) puede evaluarse usando modelos de tumor de xenoinjerto que son accionados por otras cinasas conocidas (por ejemplo, Bcr-Abl) tales como el modelo de tumor K562.

10 **Ejemplo D: Prueba de respuesta a hipersensibilidad retardada de contacto de piel murina**

Los compuestos en el presente documento pueden también probarse para sus eficacias (para inhibir dianas JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada de contacto de piel murina (DTH) se considera que es un modelo válido de dermatitis de contacto clínica, y otros trastornos inmunitarios de la piel mediados por linfocitos T, tales como psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, que incluye el infiltrado inmunitario, el aumento concomitante en citocinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en la clínica también son inhibidores eficaces de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

En el día 0 y 1, ratones Balb/c se sensibilizan con una administración tópica, a su abdomen rasurado, con el antígeno 2,4,dinitro-fluorobenceno (DNFB). En el día 5, se miden las orejas para espesor usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como nivel inicial. Entonces, ambas orejas de los animales se exponen por una administración tópica de DNFB en un total de 20 µl (10 µl sobre el pabellón auditivo interno y 10 µl sobre el pabellón auditivo externo) a una concentración del 0,2 %. Veinticuatro a setenta y dos horas después de la exposición, las orejas se miden de nuevo. El tratamiento con los compuestos de prueba se administra durante todas las fases de sensibilización y exposición (día -1 a día 7) o antes de y durante toda la fase de exposición (normalmente por la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (a diferente concentración) se administra tanto sistémicamente como tópicamente (administración tópica del tratamiento a las orejas). Las eficacias de los compuestos de prueba se indican por una reducción en el hinchazón de la oreja comparando con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que causan una reducción del 20 % o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se exponen pero no se sensibilizan (control negativo).

El efecto inhibitor (activación inhibitora de las rutas de JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede confirmarse por análisis inmunohistoquímico. La activación de la(s) ruta(s) de JAK-STAT produce la formación y translocalización de factores de transcripción funcionales. Además, la entrada de células inmunitarias y la elevada proliferación de queratinocitos también deben proporcionar cambios únicos del perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Secciones de oreja fijadas en formalina e incorporadas en parafina (recogidas después de la fase de exposición en el modelo de DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interacciona específicamente con STAT3 fosforilada (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de ratón se tratan con compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo de DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativamente como cuantitativamente, y ambos compuestos de prueba y dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. Tanto la administración sistémica como tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos inhibitorios, es decir, reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

50 **Ejemplo E: Actividad *in vivo* antiinflamatoria**

Los compuestos en el presente documento pueden evaluarse en modelos de roedor o no de roedor diseñados para replicar una respuesta a inflamación sencilla o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos de roedor de artritis para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados preventivamente o terapéuticamente. Estos modelos incluyen, pero no se limitan a, artritis inducida por colágeno en ratón o rata, artritis inducida por adyuvante en rata y artritis inducida por anticuerpos de colágeno. También pueden usarse enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos en el presente documento. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de investigación y son conocidos para aquellos expertos en la materia (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. y col., Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammations Protocols., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

60 **Ejemplo F: Modelos animales para el tratamiento de ojo seco, uveítis y conjuntivitis**

65 Pueden evaluarse agentes en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos para aquellos expertos en la materia que incluyen, pero no se limitan a, el modelo de la glándula lagrimal de concaavalina A (ConA) de conejo,

el modelo de ratón de escopolamina (subcutánea o transdérmica), el modelo de la glándula lagrimal de ratón de toxina botulínica, o cualquiera de varios modelos autoinmunitarios de roedor espontáneos que producen disfunción de la glándula ocular (por ejemplo NOD-SCID, MRL/lpr, o NZB/NZW) (Barabino y col., *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 y Schrader y col., *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Los criterios de valoración en estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y ojo (córnea, etc.) y posiblemente la clásica prueba de Schirmer o versiones modificadas de la misma (Barabino y col.) que miden la producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes o después de que exista enfermedad medible.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos para aquellos expertos en la materia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveítis autoinmunitaria experimental (UAE) y uveítis inducida por endotoxina (UIE). Los experimentos de UAE pueden realizarse en conejo, rata o ratón y pueden implicar inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, puede usarse cualquiera de un número de antígenos retinianos para sensibilizar animales a un inmunogén relevante después de que los animales puedan exponerse ocularmente al mismo antígeno. El modelo de UIE es más agudo e implica administración local o sistémica de lipopolisacárido a dosis subletales. Los criterios de valoración para tanto los modelos de UIE como UAE pueden incluir examen fundoscópico, histopatología, entre otros. Estos modelos se revisan por Smith y col. (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). La actividad se evalúa dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes de o después de que exista enfermedad medible. Algunos modelos enumerados anteriormente también pueden desarrollar escleritis/episcleritis, corioditis, ciclitis o iritis y son, por tanto, útiles en investigar la posible actividad de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

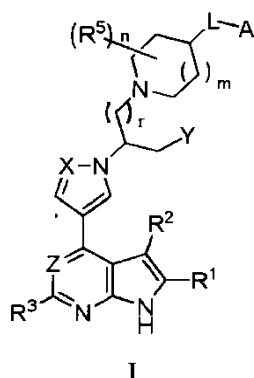
Los agentes también pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos para aquellos expertos en la materia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedor que utilizan cobaya, rata o ratón. Los modelos de cobaya incluyen aquellos que utilizan inmunización activa o pasiva y/o protocolos de exposición inmunitaria con antígenos tales como albúmina de huevo o ambrosía (revisado en Groneberg, D.A. y col., *Allergy* 2003, 58, 1101-1113, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Los modelos de rata y de ratón son similares en el diseño general para aquellos en la cobaya (también revisado por Groneberg). La actividad puede evaluarse dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémicas o tópicos) que puede empezar antes o después de que exista enfermedad medible. Los criterios de valoración para tales estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológico, inmunológico, bioquímico o molecular de tejidos oculares tales como la conjuntiva.

Ejemplo G: Protección *in vivo* de hueso

Los compuestos pueden evaluarse en diversos modelos preclínicos de osteopenia, osteoporosis o resorción ósea conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, pueden usarse roedores ovariectomizados para evaluar la capacidad de compuestos para afectar signos y marcadores de remodelación y/o densidad ósea (W.S.S. Jee y W. Yao, *J Musculoskel. Neuron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Alternativamente, la densidad ósea y la arquitectura pueden evaluarse en roedores tratados con control o compuesto en modelos de osteopenia inducida por terapia (por ejemplo, glucocorticoide) (Yao y col., *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; e ídem 58(11), 1674-1686, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). Además, los efectos de los compuestos sobre la resorción y densidad ósea pueden ser valiosos en los modelos de roedor de artritis tratados anteriormente (Ejemplo E). Los criterios de valoración para todos estos modelos pueden variar, pero frecuentemente incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas, además de marcadores de inmunohistología y bioquímica apropiados de remodelación ósea.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



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

X es CH o N;

Y es H, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

Z es CR⁴ o N;

L es O o S;

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada R⁵ es independientemente hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, flúor, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄;

A es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀; cada uno opcionalmente sustituido con p sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados; en la que p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cS(=O)₂R^d y -NR^cS(=O)₂NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇, heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -S(=O)R^{b1}, -S(=O)₂R^{b1}, -S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}, -C(=O)R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1}, -OC(=O)R^{b1}, -OC(=O)NR^{e1}R^{f1}, -NR^{e1}R^{f1}, -NR^{c1}C(=O)R^{d1}, -NR^{c1}C(=O)OR^{d1}, -NR^{c1}S(=O)₂R^{d1} y -NR^{c1}S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃; en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

cada R^{b1} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

- 5 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, heterocicloalquil C₂₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo C₁₋₇ y heteroaril C₁₋₇-alquilo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
- 10 cada R^h está seleccionado independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆-carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C₁₋₆-aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆-aminocarbonilamino y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilamino;
- 15 m es 0, 1 ó 2;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
r es 1, 2 ó 3.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N.
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es N.
- 25 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es O.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es ciano.
- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno H.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁵ es flúor.
- 35 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0 ó 1.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1.
- 40 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que r es 1.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- 45 a) A es fenilo, un anillo de heteroarilo de 5 miembros, o un anillo de heteroarilo de 6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados; o
b) A es fenilo; que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados.
- 50 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^aR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁹ independientemente seleccionados.
- 55 13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- a)
- 60 X es N;
Z es N;
L es O;
R¹, R² y R³ son cada uno H;
cada R⁵ es flúor;
- 65 A es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;
cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, -

OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^cC(=O)R^d, -NR^cC(=O)OR^d, -NR^cS(=O)₂R^d y -NR^cS(=O)₂NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, heterocicloalquil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

5 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₂₋₇, -OR^{a1}, -S(=O)₂R^{b1}, -S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}, -C(=O)R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1}, -OC(=O)R^{b1}, -OC(=O)NR^{e1}R^{f1}, -NR^{e1}R^{f1}, -NR^{c1}C(=O)R^{d1}, -NR^{c1}C(=O)OR^{d1}, -NR^{c1}S(=O)₂R^{d1} y -NR^{c1}S(=O)₂NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

10 cada R^a, R^c, R^d y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

15 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1} y R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en los que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados; y

25 cada R^{b1} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

30 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

m es 1;

n es 0, 1 ó 2; y

r es 1; o

b)

35 X es N;

Z es N;

L es O;

R¹, R² y R³ son cada uno H;

cada R⁵ es flúor;

A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;

40 cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^eR^f, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a y -C(=O)NR^eR^f; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

45 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -OR^{a1}, -C(=O)NR^{e1}R^{f1} y -NR^{e1}R^{f1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

50 cada R^a y R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en los que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

55 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;

60 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

65 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;

60 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

m es 1;

n es 0, 1 ó 2; y

r es 1; o

c)

65 X es N;

Z es N;

L es O;

Y es ciano;

R¹, R² y R³ son cada uno H;

cada R⁵ es flúor;

- 5 A es arilo C₆₋₁₀, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;
 cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^{eR^f}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
- 10 cada R^g está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -C(=O)NR^{eR^f} y -NR^{eR^f}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
- 15 cada R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
- 20 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
- 25 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
 m es 1;
 n es 0 ó 1; y
 r es 1; o
- 30 d)
- X es N;
 Z es N;
 L es O;
 Y es ciano;
 R¹, R² y R³ son cada uno H;
 cada R⁵ es flúor;
- 35 A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R⁷ independientemente seleccionados;
 cada R⁷ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^b y -C(=O)NR^{eR^f}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁸ independientemente seleccionados;
- 40 cada R⁸ está seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₇, -C(=O)NR^{eR^f} y -NR^{eR^f}; en el que dicho alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos R^h independientemente seleccionados;
 cada R^h está seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
- 45 cada R^e está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^f está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
- 50 cada R^b está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇; en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g independientemente seleccionados;
 cada R^{e1} está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h independientemente seleccionados;
- 55 cada R^{f1} está seleccionado independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
 m es 1;
 n es 0 ó 1; y
 r es 1.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que:

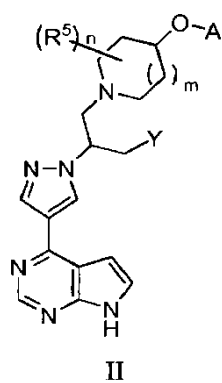
- 60 a) dicho compuesto es un compuesto de fórmula II:

65

5

10

15

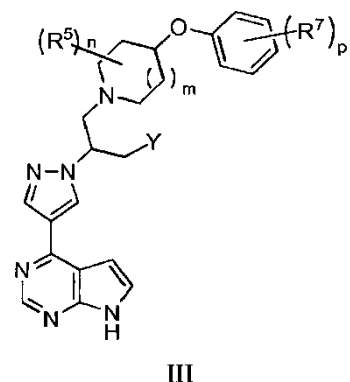


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
b) dicho compuesto es un compuesto de fórmula III:

20

25

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15. Un compuesto de la reivindicación 1,

40

a) seleccionado de:

45

50

55

60

65

- 4-[4-(3,5-difluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-{4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo;
- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-[4-(2,3,5-trifluorofenoxi)piperidin-1-il]butanonitrilo;
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo);
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-metilbenzamida);
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N,N-dimetilbenzamida);
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-N-etil-5-fluorobenzamida);
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida);
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-isopropilbenzamida);
- N-(2-cianoetil)-3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida);
- 4-{4-[3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- N-(3-amino-3-oxopropil)-3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida);
- N-(terc-butil)-3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzamida);

- 3-[(1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-N-(2-morfolin-4-ilet)benzamida;
- 4-{4-[3-fluoro-5-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-{4-[3-fluoro-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-((4-{3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo);
- 4-((4-{3-[(dimetilamino)metil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo);
- 4-[4-(3-[(ciclopropil(metil)amino)metil]-5-fluorofenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo);
- 4-{4-[3-(azetidín-1-ilmetil)-5-fluorofenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-((4-{3-[(ciclobutilamino)metil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo);
- 4-{4-[3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-{4-[3-fluoro-5-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-{4-[3-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-((4-{3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-5-fluorofenoxi}piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo);
- 4-[4-(3-fluoro-5-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-(3-fluoro-5-[[2-metoxietil]amino]metil]fenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 3-(((1-{3-ciano-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil}-3-fluoropiperidin-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo); y
- 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;

o una sal farmacéutica de cualquiera de los anteriormente mencionados; o
b) seleccionado de:

- 4-[4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[4-(3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;
- 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo; y
- 4-[3-fluoro-4-(3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenoxi]piperidin-1-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo;

o una sal farmacéutica de cualquiera de los anteriormente mencionados.

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el compuesto es el enantiómero (R), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el compuesto es el enantiómero (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para modular una actividad de JAK1.
20. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 19, en el que dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es selectivo para JAK1 con respecto a JAK2.
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea o rechazo de trasplante de órgano en un paciente en necesidad del mismo.

22. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 21, en el que:

- 5 a) dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis o trastorno autoinmunitario de la tiroides; o
- 10 b) dicha enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide; o
- c) dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel; o
- 15 d) dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel que es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización de contacto alérgica; o
- e) dicho cáncer es un tumor sólido; o
- f) dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático; o
- 20 g) dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple; o
- h) dicho trastorno mieloproliferativo (TMP) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), mielofibrosis idiopática (MFI) o enfermedad sistémica de mastocitos (ESM); o
- i) dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis; o
- 25 j) dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (MFP); o
- k) dicha enfermedad de resorción ósea es osteoporosis, osteoartritis, resorción ósea asociada a desequilibrio hormonal, resorción ósea asociada a terapia hormonal, resorción ósea asociada a enfermedad autoinmunitaria, o resorción ósea asociada a cáncer.

30

35

40

45

50

55

60

65