

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 306**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2015 PCT/JP2015/053031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15119126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2015 E 15746235 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3070086**

54 Título: **Derivado de azaindol**

30 Prioridad:

04.02.2014 JP 2014019584

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

28.03.2019

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, MASAYUKI;
YAMANAKA, HIROYOSHI;
SHIBATA, KAZUAKI;
MITSUYA, MORIHIRO y
HARADA, TAKAFUMI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 706 306 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de azaindol

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de azaindol que tiene un efecto de inhibición selectiva de JAK3 y a una composición farmacéutica que contiene el derivado de azaindol como principio activo.

10 **[Antecedentes de la técnica]**

Se sabe que JAK3, así como JAK1, JAK2 y TYK2, es una tirosina quinasa no receptora que pertenece a la familia JAK y que JAK3 está implicada en la señalización de varias citocinas.

15 JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan en un amplio rango de tejidos, mientras que la expresión de JAK3 está principalmente limitada a linfocitos, tales como linfocitos T, linfocitos B y células asesinas naturales. Los ratones deficientes en JAK1 y JAK2 son se quedan en el embrión o mueren poco después del nacimiento, mientras que los ratones o los seres humanos con deficiencia de JAK3 desarrollan una inmunodeficiencia combinada grave debido a la alteración de la función de los linfocitos.

20 Se supone que un inhibidor de JAK3 inhibe las señales de seis tipos de citocinas (es decir, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21), de modo que suprime específicamente la función de los linfocitos, tales como los linfocitos T o los linfocitos B, que desempeñan un papel importante en un sistema inmunológico. Por lo tanto, se prevé que dicho inhibidor de JAK3 puede ser un agente terapéutico eficaz para enfermedades asociadas con la activación de las células mencionadas anteriormente, con una expresión mínima de efectos secundarios (literaturas no patentes 1 y 2).

30 Se ha publicado que ejemplos de la enfermedad que puede tratarse con el inhibidor de JAK3 incluyen enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis-dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, etc.), enfermedad alérgica (asma bronquial, rinitis alérgica / fiebre del heno, dermatitis atópica, alergia alimentaria, anafilaxia, alergia a fármacos, urticaria, conjuntivitis, etc.), enfermedad del sistema nervioso (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, etc.), enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), psoriasis, dermatitis de contacto, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad infecciosa viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante, neoplasia maligna hematológica (linfoma, leucemia) y otros tumores malignos (literaturas no patentes 3 a 8).

40 Además, tofacitinib (Pfizer), un inhibidor de JAK3, se ha utilizado como agente terapéutico para la artritis reumatoide en centros clínicos. Se ha publicado que este inhibidor de JAK3 tiene baja selectividad por JAK3 y, por lo tanto, que los efectos secundarios (aumento de lípidos, anemia, neutropenia, inmunosupresión, etc.) son causados por la inhibición de JAK1 y JAK2 (literatura no patente 9).

45 Adicionalmente, un derivado de azaindol que tiene un sustituyente cíclico en la posición 4 y un derivado de azaindol que tiene sustituyentes cíclicos en las posiciones 3 y 5 se han publicado como inhibidores de JAK. Sin embargo, estos derivados de azaindol tienen baja selectividad para JAK3, y la actividad inhibitoria de los mismos no es suficiente (literaturas de patente 1 y 2).

[Lista de citas]**[Literatura de patentes]**

50

[Literatura de patentes 1] Publicación internacional N.º WO 2006/127587

[Literatura de patentes 2] Publicación internacional N.º WO 2006/004984

[Literatura no patente]

55

[Literatura no patente 1] Immunol Rev. 2009; 228 (1):273-87.

[Literatura no patente2] Int J Biochem Cell Biol. 2009; 41 (12): 2376-9.

[Literatura no patente 3] Trends Pharmacol Sci. 2004; 25 (11): 558-62.

[Literatura no patente 4] J Clin Immunol. 2013; 33 (3): 586-94.

60

[Literatura no patente 5] PLoS One. 2012; 7 (2): e31721.

[Literatura no patente 6] Cancer Discov. 2012; 2 (7): 591-7.

[Literatura no patente 7] Ann Rheum Dis. 2004; 63 (Suppl II): ii67-ii71.

[Literatura no patente 8] Bull Korean Chem Soc. 2011; 32 (3): 1077-1079.

[Literatura no patente 9] J Med Chem. 2010; 53 (24): 8468-84.

65

El documento US-A 2007/135466 desvela compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas, particularmente

de la familia JAK y la familia ROCK.

[Sumario de la Invención]

5 [Problema técnico]

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto nuevo, que inhibe de forma selectiva y fuerte la JAK3, o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que contiene el mismo.

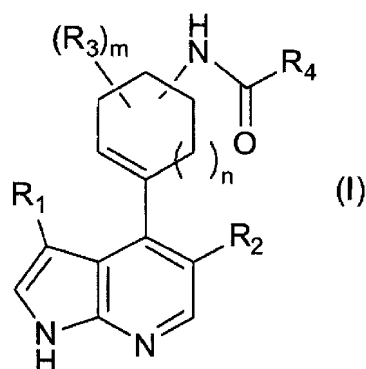
10 [Solución al problema]

Como resultado de estudios intensivos dirigidos hacia el logro del objetivo mencionado anteriormente, los presentes inventores han descubierto que un grupo compuesto, que contiene azaindol como estructura básica, tiene un grupo cicloalquenilo en la posición 4 y además tiene un sustituyente cíclico en la posición 3, tiene una actividad inhibidora selectiva en JAK3. Además, los inventores han descubierto que el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto para suprimir el crecimiento de células mononucleares de sangre periférica humana (en lo sucesivo, PBMC), y luego han confirmado que el compuesto es útil como agente farmacéutico para tratar diversas enfermedades en los que está implicada la JAK3 (en particular, enfermedad autoinmune). Adicionalmente, los inventores han confirmado que el compuesto de la presente invención tiene una capacidad de absorción oral excelente y es útil como producto farmacéutico oral, completando de esta forma la presente invención.

La presente invención proporciona].

[1] Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:

25



donde

30 R₁ representa un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

35 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -OC(=O)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c;

40 R₃ representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un grupo alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b;

45 R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros;

50 R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino;

R_x, R_y y R_z, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-

C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 0 a 2.

5

[2] El compuesto según [1] o una sal del mismo,

donde un grupo con el que el grupo cicloalquilo C₄-C₁₀, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros, que está representado por R₁, está opcionalmente sustituido es R_a, y el R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c.

10

15

[3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2], o una sal del mismo, donde R₁ representa un grupo cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

20

25

[4] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [3] anteriores, o una sal del mismo, donde R₁ representa un grupo ciclopenteno, un grupo ciclohexeno, un grupo fenilo, un grupo furano, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropirano, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo y el grupo cicloalqueno, un grupo hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico insaturado están opcionalmente sustituidos con R_a.

30

35

[5] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] anteriores, o una sal del mismo, donde R₁ representa un grupo ciclopenteno, un grupo ciclohexeno, un grupo fenilo, un grupo furano, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropirano, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo y el grupo cicloalqueno, un grupo hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico insaturado están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo N-óxido, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino, un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno) y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros.

40

45

[6] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], o una sal del mismo, donde R₁ representa un grupo ciclopenteno; un grupo ciclohexeno; un grupo fenilo; un grupo furano, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino; un grupo 1H-pirazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno) o un grupo dihidropirano; un grupo dihidrofuranilo; o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆.

50

55

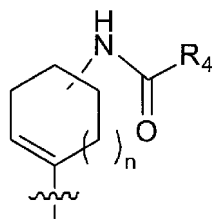
[7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o una sal del mismo, donde R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_c que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

60

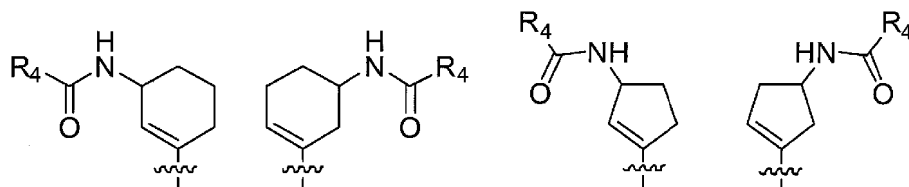
[8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7], o una sal del mismo, donde R₂ representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquilo C₁-C₆)carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆.

65

[9] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [8] anteriores, o una sal del mismo, donde m representa 0, n representa 0 o 1, R₄ representa un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo alquino C₂-C₆ y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:



es una cualquiera de las siguientes estructuras:



5

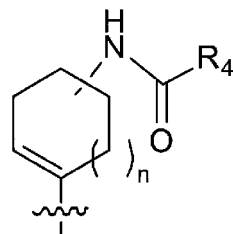
[10] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9], o una sal del mismo, donde

10 R_1 representa un grupo ciclopentenilo; un grupo ciclohexenilo; un grupo fenilo; un grupo furanilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C_1-C_6 (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino; un grupo 1H-pirazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 ; un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C_1-C_6 (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo) y un grupo alcoxi C_1-C_6 (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno); un grupo dihidropiraniilo; un grupo dihidrofuranilo; o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C_1-C_6 ,

15

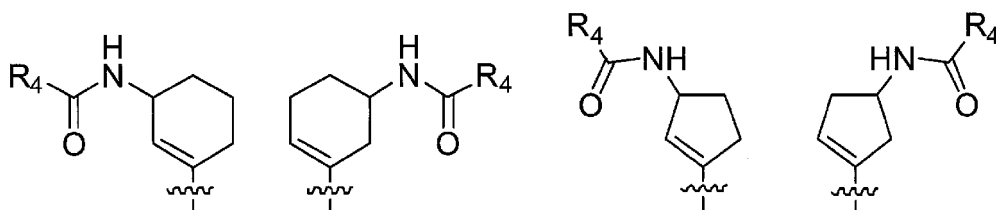
20 R_2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C_1-C_6)carbamoilo o mono(alquilo C_1-C_6)carbamoilo; un grupo alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C_1-C_6 ; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , m representa 0, n representa 0 o 1, R_4 representa un grupo alquenilo C_2-C_6 y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:

25



30

es una cualquiera de las siguientes estructuras:



[11] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10], o una sal del mismo, donde el compuesto es cualquiera de los compuestos representados por los siguientes (1) a (11):

- (1) N-(3-(3-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (2) N-(3-(3-(1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (3) N-(3-(3-(2-metoxipiridin-3-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (4) N-(3-(3-(furan-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (5) N-(3-(3-(4-(hidroximetil)furan-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (6) N-(3-(3-(2,5-dihidrofuran-3-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (7) N-(3-(3-(oxazol-5-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclopent-3-en-1-il)acrilamida y
- (11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida.

[12] Un inhibidor de JAK3 que contiene, como principio activo, el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal del mismo.

[13] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal del mismo.

[14] La composición farmacéutica de acuerdo con [13], donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar una enfermedad en la que está implicada JAK3.

[15] Un agente para su uso en

[15] Un agente para prevenir y / o tratar la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, que contiene, como principio activo, el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal del mismo.

[16] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada JAK3.

[17] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], o una sal del mismo, para su uso en la prevención y / o tratamiento de la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.

[18] Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], o una sal del mismo, para producir un medicamento para tratar una enfermedad en la que está implicada JAK3.

[19] Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], o una sal del mismo, para producir un medicamento para prevenir y/o tratar la artritis tratamiento de la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.

También se divulgan compuestos de la invención para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que está implicada JAK3, conteniendo dicho método administrar el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal del mismo. También se divulgan compuestos de la invención para su uso en un método para prevenir y/o tratar la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, conteniendo dicho método administrar el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal del mismo.

[Efectos ventajosos de la Invención]

La presente invención proporciona un nuevo derivado de azaindol útil como inhibidor selectivos de JAK3, que es de la fórmula (I) anterior, o una sal del mismo.

Se ha revelado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora selectiva de JAK3 y suprime el crecimiento de las PBMC humanas basadas en señales de JAK3. Además, el compuesto de la presente invención tiene una excelente capacidad de absorción oral, y por lo tanto, es útil como agente farmacéutico para la administración oral. En consecuencia, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es capaz de prevenir y / o tratar una enfermedad en la que está implicada JAK3, tal como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, sin tener efectos secundarios graves causados por JAK1 y JAK2 (aumento de lípidos, anemia, neutropenia, inmunosupresión, etc.).

[Descripción de las realizaciones]

El compuesto de la presente invención de la fórmula (I) anterior es un compuesto, que contiene azaindol como estructura básica, tiene un grupo cicloalqueno en la posición 4 y además tiene un sustituyente cíclico en la posición 3, y es un nuevo compuesto, que no se describe en ninguna de las citadas mencionadas anteriormente.

En la descripción de los sustituyentes en la presente descripción, "C_x-C_y" indica un sustituyente en el que el número de átomos de carbono en la porción alquilo o la porción alcoxi es de X a Y. Por ejemplo, "Grupo alquilo C₁-C₆" indica un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y "grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo" indica un grupo carbonilo al que se une un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Además, "X a Y miembros" indica que el número de átomos que constituyen un anillo (el número de miembros del anillo) es X a Y. Por ejemplo, "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado que tiene de 4 a 10 miembros de anillo.

En la presente descripción, los ejemplos específicos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de

cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

5 En la presente descripción, el "grupo alquilo" es un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado y los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo y un grupo n-hexilo.

10 En la presente descripción, el "grupo alqueno" es un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los ejemplos específicos del grupo alqueno incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo y un grupo 3-butenilo.

15 En la presente descripción, el "grupo alquino" es un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y los ejemplos específicos del grupo alquino incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo y un grupo 3-butinilo.

20 En la presente descripción, el "grupo haloalquilo" es un grupo en el que de uno o todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo descrito anteriormente están sustituidos con átomos de halógeno y los ejemplos específicos del grupo haloalquilo incluyen un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo y un grupo 2,2-difluoroetilo.

25 En la presente descripción, el "grupo alcoxi" es un grupo oxi al que se une el grupo alquilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alcoxi incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi y un grupo terc-butoxi.

30 En la presente descripción, el "grupo cicloalquilo" es un grupo hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico y los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo decalilo y un grupo adamantilo.

35 En la presente descripción, el "grupo cicloalqueno" es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico o policíclico que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los ejemplos específicos del grupo cicloalqueno incluyen un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo y un grupo cicloheptenilo.

40 En la presente descripción, el "grupo dialquilamino o monoalquilamino" es un grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno están sustituidos con los grupos alquilo descritos anteriormente y los ejemplos específicos del grupo dialquilamino o monoalquilamino incluyen un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo etilmetilamino y un grupo isopropilamino.

45 En la presente descripción, el "grupo alquilcarbonilo" es un grupo carbonilo al que se une el grupo alquilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquilcarbonilo incluyen un grupo acetilo y un grupo propionilo.

50 En la presente descripción, el "grupo alcoxycarbonilo" es un grupo carbonilo al que se une el grupo alcoxi descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alcoxycarbonilo incluyen un grupo metoxycarbonilo y un grupo etoxycarbonilo.

55 En la presente descripción, "grupo dialquilcarbamoilo o monoalquilcarbamoilo" es un grupo carbonilo al que se une el grupo dialquilamino o monoalquilamino descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo dialquilcarbamoilo o monoalquilcarbamoilo incluyen un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo isopropilcarbamoilo.

60 En la presente descripción, el "grupo alquilcarbonilamino" es un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el grupo alquilcarbonilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquilcarbonilamino incluyen un grupo acetamida y un grupo propionamida.

65 En la presente descripción, "grupo alcoxycarbonilamino" es un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el grupo alcoxycarbonilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alcoxycarbonilamino incluyen un grupo metoxycarbonilamino y un grupo etoxycarbonilamino.

70 En la presente descripción, el "grupo alquilcarboniloxi" es un grupo oxi al que se une el grupo alquilcarbonilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquilcarboniloxi incluyen un grupo acetoxi y un grupo propioniloxi.

75 En la presente descripción, el "grupo alcoxycarboniloxi" es un grupo oxi al que se une el grupo alcoxycarbonilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alcoxycarboniloxi incluyen un grupo metoxycarboniloxi y un grupo etoxycarboniloxi.

80 En la presente descripción, el "grupo dialquilcarbamoilo o monoalquilcarbamoilo" es un grupo oxi al que se une el grupo dialquilcarbamoilo o monoalquilcarbamoilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo dialquilcarbamoilo o monoalquilcarbamoilo incluyen un grupo metilcarbamoilo y un grupo dimetilcarbamoilo.

En la presente descripción, el "grupo alquiltio" es un grupo mercapto en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el grupo alquilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquiltio incluyen un grupo metiltio y un grupo etiltio.

5 En la presente descripción, el "grupo alquilsulfonilo" es un grupo sulfonilo al que se une el grupo alquilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquilsulfonilo incluyen un grupo metilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo.

10 En la presente descripción, el "grupo alcoxisulfonilo" es un grupo sulfonilo al que se une el grupo alcoxi descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alcoxisulfonilo incluyen un grupo metoxisulfonilo y un grupo etoxisulfonilo.

15 En la presente descripción, el "grupo alquilsulfonamida" es un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el grupo alquilsulfonilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo alquilsulfonamida incluyen un grupo metilsulfonamida y un grupo etilsulfonamida.

20 En la presente descripción, el "grupo dialquilsulfamoilo o monoalquilsulfamoilo" es un grupo sulfonilo al que se une el grupo dialquilamino o monoalquilamino descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo dialquilsulfamoilo o monoalquilsulfamoilo incluyen un grupo N-metilsulfamoilo y un grupo N,N-dimetilsulfamoilo.

25 En la presente descripción, el "grupo dialquilsulfamoilamino o monoalquilsulfamoilamino" es un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con el grupo dialquilsulfamoilo o monoalquilsulfamoilo descrito anteriormente y los ejemplos específicos del grupo dialquilsulfamoilamino o monoalquilsulfamoilamino incluyen un N-metilsulfamoilamino grupo y un grupo N, N-dimetilsulfamoilamino.

En la presente descripción, el "grupo hidrocarburo aromático" es un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico y puede ser un grupo en el que solo algunos anillos presentan aromaticidad. Los ejemplos específicos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo tetrahidronaftilo.

30 En la presente descripción, el "grupo heterocíclico saturado" es un grupo heterocíclico saturado monocíclico o policíclico que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O y los ejemplos específicos del grupo heterocíclico saturado incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexametiliminilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperazinilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahydrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo.

35 En la presente descripción, el "grupo heterocíclico insaturado" es un grupo heterocíclico completamente insaturado monocíclico o policíclico que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O (en lo sucesivo, también denominado "grupo heterocíclico completamente insaturado") o un grupo heterocíclico parcialmente insaturado (denominado en lo sucesivo "grupo heterocíclico parcialmente insaturado"). Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico completamente insaturado incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo y un grupo quinoxalilo. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico parcialmente insaturado incluyen un grupo dihidropiranilo, un grupo dihydrofuranilo, un grupo dihydrooxadiazolilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo y un grupo dihydrobenzofuranilo.

50 En la presente descripción, R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, $-C(=O)SR_x$, $-C(=S)OR_x$, $-C(=O)ON(R_x)(R_y)$, $-N(R_x)(R_y)$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xS(=O)_2R_y$, $-NR_xC(=O)OR_y$, $-NR_xC(=O)N(R_y)(R_z)$, $-NR_xS(=O)_2N(R_y)(R_z)$, $-N(R_x)-OR_y$, $=NR_x$, $=N-OR_x$, $-OC(=O)R_x$, $-OC(=S)R_x$, $-OC(=O)OR_x$, $-OC(=O)N(R_x)(R_y)$, $-OC(=S)OR_x$, $-SR_x$, $-S(=O)_2R_x$, $-S(=O)_2OR_x$, $-S(=O)_2N(R_x)(R_y)$, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R_c , un grupo hidrocarburo aromático C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c .

60 Cuando el grupo representado por R_a se sustituye por R_b o R_c , los sustituyentes R_b y R_c pueden ser idénticos o diferentes entre sí y el número de los sustituyentes no está particularmente limitado. El número de R_b o R_c es, preferentemente, de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 y de forma particularmente preferente 1 o 2.

65 En la presente descripción, R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino o mono(alquil C_1-C_6)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros.

En la presente descripción, R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino.

- 5 En la presente descripción, R_x, R_y y R_z, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo C₆-C₁₄ aromático o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros.
- 10 En el compuesto de la presente invención de fórmula (I), R₁ representa un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquino C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido.
- 15 Un grupo con el que el grupo cicloalquilo C₄-C₁₀, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀, un grupo cicloalquino C₄-C₁₀, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros, que está representado por R₁, está opcionalmente sustituido es, preferentemente, R_a, y los ejemplos de R_a incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c y un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c.
- 20
- 25

En el "grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el "grupo cicloalquilo C₄-C₁₀" es, preferentemente, un grupo cicloalquilo C₄-C₇, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅-C₇, incluso más preferentemente un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo y, particularmente preferentemente, un grupo ciclohexilo.

- 30 En el "grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el sustituyente es, preferentemente, R_a, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, y de forma particularmente preferente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.
- 35

En el "grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el "grupo cicloalqueno C₄-C₁₀" es, preferentemente, un grupo cicloalqueno C₄-C₇, más preferentemente un grupo cicloalqueno C₅-C₇, incluso más preferentemente un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo y de forma particularmente preferente un grupo ciclohexenilo.

- 40 En el "grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el sustituyente es, preferentemente, R_a, más preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, más preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, o un grupo alquilo C₁-C₆ y, de forma particularmente preferente, un grupo hidroxilo o un grupo oxo. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente, no sustituido o 1.
- 45

En el "grupo hidrocarburo aromáticos C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el "grupo hidrocarburo C₆-C₁₄ aromático" es, preferentemente, un grupo hidrocarburo C₆-C₁₀ aromático, más preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo y de forma particularmente preferente un grupo fenilo.

- 50 En el "grupo hidrocarburo aromáticos C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido" representado por R₁, el sustituyente es, preferentemente, R_a, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, y de forma particularmente preferente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.
- 55

En el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por R₁, el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros" es, preferentemente, un grupo heterocíclico saturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, e incluso más preferentemente un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexametilenoimino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperazinilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurano o un grupo tetrahidropirano.

- 60
- 65

En el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por R₁, el sustituyente es, preferentemente, R_a, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, y de forma particularmente preferente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

En el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por R₁, el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros" es, preferentemente, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, incluso más preferentemente un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrofuranilo o un grupo dihidrooxadiazolilo, además, preferentemente, un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo 4H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-piranilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piranilo, un grupo 2,3-dihidrofuranilo, un grupo 2,5-dihidrofuranilo, un grupo 2,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, aún más preferentemente un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piranilo, un grupo 2,5-dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo y de forma particularmente preferente un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo 2,5-dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo.

En el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por R₁, el sustituyente es, preferentemente, R_a, más preferentemente un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c, incluso más preferentemente un átomo de halógeno; un grupo amino; un grupo oxo; un grupo N-óxido; un grupo formilo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino; un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros y de forma particularmente preferente un átomo de halógeno; un grupo oxo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; o un grupo alcoxi C₁-C₆. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente, no sustituido o 1 o 2.

El R₁ en la presente invención es, preferentemente, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

más preferentemente, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

incluso más preferentemente, un grupo cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo (donde el grupo cicloalqueno, el grupo hidrocarburo aromático y el grupo heterocíclico insaturado están opcionalmente sustituidos con R_a),

más preferentemente, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo (donde el grupo cicloalqueno, el grupo hidrocarburo aromático y el grupo heterocíclico insaturado están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo N-óxido, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino, un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno) y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros), aún más preferentemente, un grupo ciclopentenilo; un grupo ciclohexenilo; un grupo fenilo; y un grupo furanilo

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino); un grupo 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno); un grupo dihidropiraniolo; un grupo dihidrofuranilo; y un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆, y de manera particularmente preferible, un grupo fenilo; un grupo furanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo); un grupo 1H-pirazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo; un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁-C₆; un grupo dihidrofuranilo; y un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆.

En el compuesto de la presente invención de fórmula (I), R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -OC(=O)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquínico C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c.

El "-C(=O)R_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo formilo o un grupo alquil (C₁-C₆)carbonilo, más preferentemente un grupo formilo, un grupo acetilo, o un grupo propionilo, y de forma particularmente preferente un grupo formilo.

El "-C(=O)OR_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo carboxi o un grupo alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, más preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo, y de forma particularmente preferente un grupo metoxycarbonilo.

El "-C(=O)N(R_x)(R_y)" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo carbamoilo (-C(=O)NH₂) o un grupo di(alquil C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquil C₁-C₆)carbamoilo y de forma particularmente preferente un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilo.

El "-N(R_x)(R_y)" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo amino o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino, más preferentemente un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo dimetilamino, y de forma particularmente preferente un grupo amino.

El "-NR_xC(=O)R_y" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo formamida o un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino, más preferentemente un grupo formamida, un grupo acetamida o un grupo propionamida, y de forma particularmente preferente un grupo formamida.

El "-NR_xS(=O)₂R_y" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo hidrosulfonilamino (-NH-S(=O)₂H) o un grupo (alquil C₁-C₆)sulfonamida, más preferentemente un grupo hidrosulfonilamino, un grupo metilsulfonamida o un grupo etilsulfonamida, y de forma particularmente preferente un grupo hidrosulfonilamino.

El "-NR_xC(=O)OR_y" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo carboxiamino (-NH-C(=O)OH) o un grupo (C₁-C₆ alcoxi)carbonilamino, más preferentemente un grupo carboxiamino, un grupo metoxycarbonilamino, o un grupo etilcarbonilamino, y de forma particularmente preferente un grupo carboxiamino.

El "-NR_xS(=O)₂R_y" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo ureido (-NH-S(=O)₂H) o un grupo di(alquil C₁-C₆)ureido o mono(alquil C₁-C₆)ureido, más preferentemente un grupo ureido, un grupo 3-metilureido o un grupo 3,3-dimetilureido, y de forma particularmente preferente un grupo ureido.

El "-NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z)" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo sulfamoilamino (-NH-S(=O)₂NH₂) o un grupo di(alquil C₁-C₆)sulfamoilamino o mono(alquil C₁-C₆)sulfamoilamino, más preferentemente un grupo sulfamoilamino, un grupo N-metilsulfamoilamino o un grupo N, N-dimetilsulfamoilamino y de forma particularmente preferente un grupo sulfamoilamino.

El "-OC(=O)R_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo formiloxi o un grupo (alquil C₁-C₆)carboniloxi, más preferentemente un grupo formiloxi, un grupo acetoxi o un grupo propioniloxi y de forma particularmente preferente un grupo formiloxi.

El "-OC(=O)OR_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo carboxioxi o un grupo (alcoxi C₁-C₆)carboniloxi, más preferentemente un grupo carboxioxi, un grupo metoxicarboniloxi o un grupo etoxicarboniloxi y de forma particularmente preferente un grupo carboxioxi.

- 5 El "-OC(=O)N(R_x)(R_y)" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo carbamoiloxi (-OC(=O)NH₂) o un grupo di(alquil C₁-C₆)carbamoiloxi o mono(alquil C₁-C₆)carbamoiloxi, más preferentemente un grupo carbamoiloxi, un grupo metilcarbamoiloxi o un grupo dimetilcarbamoiloxi y, de forma particularmente preferente, un grupo carbamoiloxi.

- 10 El "-SR_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo mercapto o un grupo (alquil C₁-C₆)tio, más preferentemente un grupo mercapto, un grupo metiltio o un grupo etiltio y, de forma particularmente preferente, un grupo mercapto.

- 15 El "-S(=O)₂R_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo (alquil C₁-C₆)sulfonilo, más preferentemente un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo y, de forma particularmente preferente, un grupo metilsulfonilo.

El "-S(=O)₂OR_x" representado por R₂ es, preferentemente, un grupo sulfo (-S(=O)₂OH) o un grupo (alcoxi C₁-C₆)sulfonilo, más preferentemente un grupo sulfo, un grupo metoxisulfonilo o un grupo etoxisulfonilo, y de forma particularmente preferente un grupo sulfo.

- 20 En el "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R" representado por R₂, el "grupo alquilo C₁-C₆" es, preferentemente, un grupo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo y, de forma particularmente preferente, un grupo metilo.

- 25 En el "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R" representado por R₂, el R_b es, preferentemente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, más preferentemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, y particularmente preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo morfolino. El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y, de manera particularmente preferente, 1.

- 35 En el "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el "grupo alqueno C₂-C₆" es, preferentemente, un grupo alqueno C₂-C₄ y, de forma particularmente preferente, un grupo vinilo.

En el "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el R_b es, preferentemente, un átomo de halógeno.

- 40 El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

El "grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el "grupo alquino C₂-C₆" es, preferentemente, un grupo alquino C₂-C₄ y, de forma particularmente preferente, un grupo etinilo.

- 45 El "grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el R_b es, preferentemente, un átomo de halógeno.

El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

- 50 En el "grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el "grupo alcoxi C₁-C₆" es, preferentemente, un grupo alcoxi C₁-C₄, más preferentemente, un grupo metoxi o un grupo etoxi, y, de forma particularmente preferente, un grupo metoxi.

- 55 En el "grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₂, el R_b es, preferentemente, un átomo de halógeno.

El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

- 60 En el "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀" es, preferentemente, un grupo cicloalquilo C₄-C₇, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅-C₇, incluso más preferentemente un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo y, particularmente preferentemente, un grupo ciclohexilo.

- 65 En el "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el R_c es, preferentemente, un átomo de halógeno. El número del R_c no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no

sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

5 En el "grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el "grupo hidrocarburo C₆-C₁₄ aromático" es, preferentemente, un grupo hidrocarburo C₆-C₁₀ aromático, más preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo y de forma particularmente preferente un grupo fenilo.

10 En el "grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el R_c es, preferentemente, un átomo de halógeno. El número del R_c no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

15 En el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros" es, preferentemente, un grupo heterocíclico saturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, incluso más preferentemente un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexametenimino, un grupo morfolino, un grupo homopiperazinilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurano o un grupo tetrahidropirano y, de forma particularmente preferente, un grupo morfolino.

20 En el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el R_c es, preferentemente, un átomo de halógeno. El número del R_c no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

25 En el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros" es, preferentemente, un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, incluso más preferentemente un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene 1 a 3 átomos de N, además preferentemente un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo o un grupo piridazinilo, aún más preferentemente un grupo pirazolilo y de forma particularmente preferente un grupo 1H-pirazolilo.

30 En el "grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c" representado por R₂, el R_c es, preferentemente, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y de forma particularmente preferente, un grupo alquilo C₁-C₆. El número del R_c no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente, no sustituido o 1.

35 El R₂ en la presente invención es, preferentemente, un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_c que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, más preferentemente, un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquil C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquil C₁-C₆)carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, incluso más preferentemente, un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo pirazolilo
45
50 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ y, de manera particularmente preferente, un átomo de hidrógeno.

55 En el compuesto de la presente invención de fórmula (I), R₃ representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆.

El R₃ en la presente invención es, preferentemente, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ y, particularmente preferentemente, un átomo de halógeno.

60 El número del R₃ en la presente invención, que es m, es, preferentemente, de 0 a 2, más preferentemente 0 o 1 y, de forma particularmente preferente, 0, concretamente, no sustituido.

65 En el compuesto de la presente invención de fórmula (I), R₄ representa un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b;

En el "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₄, el "grupo alqueno C₂-C₆" es,

preferentemente, un grupo alqueno C₂-C₄, más preferentemente un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 3-butenilo, incluso más preferentemente un grupo vinilo o un grupo 1-propenilo y, de forma particularmente preferente, un grupo vinilo.

5 En el "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₄, el R_b es, preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino, más preferentemente, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₆ y, de forma particularmente preferente, un átomo de halógeno. El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

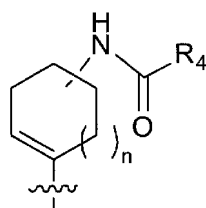
10 El "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₄ es, preferentemente, un grupo alqueno C₂-C₄, más preferentemente un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo o un grupo 1-butinilo, incluso más preferentemente un grupo etinilo o un grupo 1-propinilo y, de forma particularmente preferente, un grupo etinilo.

15 El "grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b" representado por R₄, el R_b es, preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino, más preferentemente, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₆ y, de forma particularmente preferente, un átomo de halógeno. El número del R_b no está particularmente limitado y es, preferentemente, 0, concretamente, no sustituido, o de 1 a 3, y de forma particularmente preferente no sustituido.

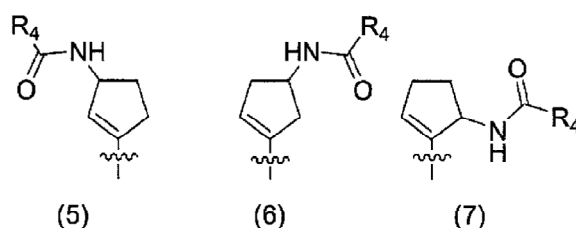
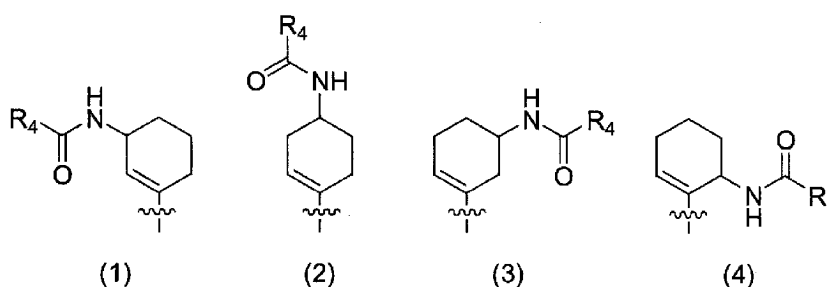
20 El R₄ en la presente invención es, preferentemente, un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo alqueno C₂-C₆, más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₄ o un grupo alqueno C₂-C₄, incluso más preferentemente un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo etinilo o un grupo 1-propinilo, aún más preferentemente, un grupo vinilo o un grupo etinilo y, de forma particularmente preferente, un grupo vinilo.

25 El n en la presente invención es, preferentemente, 0 o 1, y, de forma particularmente preferente, 1.

En el compuesto de la presente invención de fórmula (I), la siguiente estructura



es, preferentemente, las estructuras siguientes (1) a (7).



Entre estas estructuras, las estructuras (1), (3), (5) y (6) son más preferentes, las estructuras (1) y (3) son aún más preferentes y la estructura (3) es particularmente preferente.

Un compuesto preferente de la presente invención es un compuesto en que R₁ representa un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

5 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_c que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

m representa 0, n representa 0 o 1, R₄ representa un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo alquino C₂-C₆,

10 R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c,

15 R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros,

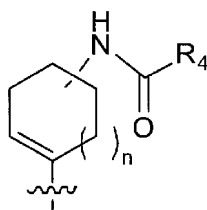
20 R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino y

25 R_x, R_y y R_z, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo C₆-C₁₄ aromático o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros.

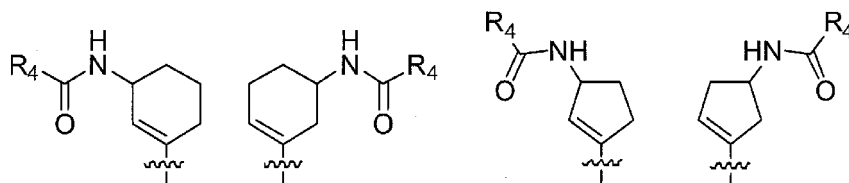
El compuesto de la presente invención es, más preferentemente, un compuesto en que R₁ representa un grupo cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

30 R₂ representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquil C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquil C₁-C₆)carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆,

35 m representa 0, n representa 0 o 1, R₄ representa un grupo alqueno C₂-C₆ y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:



45 es una cualquiera de las siguientes estructuras:



50 R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -

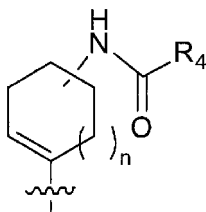
$\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{OR}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{NR}_x\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{N}(\text{R}_x)-\text{OR}_y$, $=\text{NR}_x$, $=\text{N}-\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}_x$, $-\text{SR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R_c , un grupo hidrocarburo aromático C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c ,

R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros,

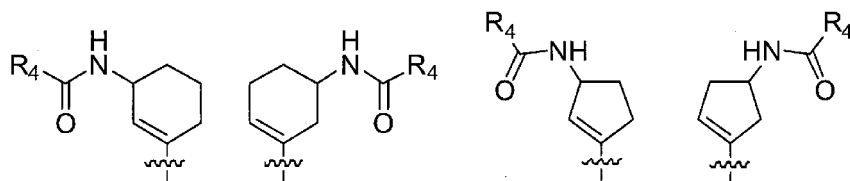
R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 o un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino y

R_x , R_y y R_z , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo hidrocarburo C_6-C_{14} aromático o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros.

El compuesto de la presente invención es, incluso más preferentemente, un compuesto en el que R_1 representa un grupo ciclopentenilo opcionalmente sustituido con R_a , grupo ciclohexenilo, grupo fenilo, grupo furanilo, grupo 1H-pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo piridilo, grupo dihidropirano, grupo dihidrofuranilo o grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C_1-C_6)carbamoilo o mono(alquilo C_1-C_6)carbamoilo; un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C_1-C_6 ; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , m representa 0, n representa 0 o 1, R_4 representa un grupo alqueno C_2-C_6 y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:



es una cualquiera de las siguientes estructuras:



R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}_x$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ON}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{OR}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{NR}_x\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $-\text{N}(\text{R}_x)-\text{OR}_y$, $=\text{NR}_x$, $=\text{N}-\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{R}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}_x$, $-\text{SR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_x$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con R_c , un grupo hidrocarburo aromático C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c ,

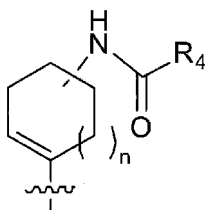
R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros,

R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 o un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino y

R_x , R_y y R_z , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un

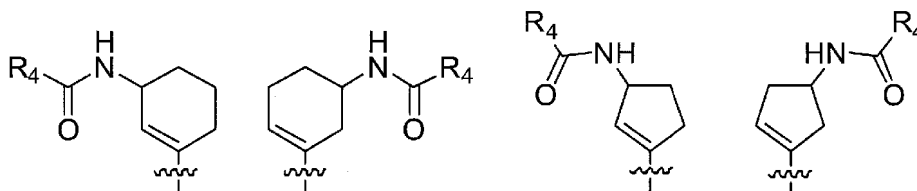
grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo C₆-C₁₄ aromático o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros.

5 El compuesto de la presente invención es además preferentemente un compuesto en el que R₁ representa un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo N-óxido, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino, un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno) y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, R₂ representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquilo C₁-C₆)carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, m representa 0, n representa 0 o 1, R₄ representa un grupo alquenilo C₂-C₆ y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:



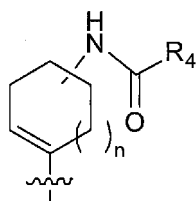
es una cualquiera de las siguientes estructuras:

25

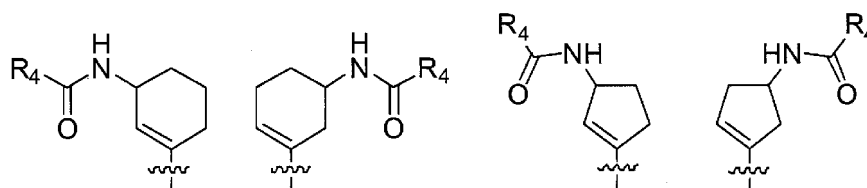


30 El compuesto de la presente invención es, de forma particularmente preferente, un compuesto en el que R₁ representa un grupo ciclopentenilo; un grupo ciclohexenilo; un grupo fenilo; un grupo furanilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino); un grupo 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno); un grupo dihidropiranilo; un grupo dihidrofuranilo; o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆, R₂ representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C₁-C₆)carbamoilo o mono(alquilo C₁-C₆)carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo di(alquilo C₁-C₆)amino o mono(alquilo C₁-C₆)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C₁-C₆; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, m representa 0, n representa 0 o 1, R₄ representa un grupo alquenilo C₂-C₆ y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:

45



es una cualquiera de las siguientes estructuras:



5

Los ejemplos específicos del compuesto preferido de la presente invención incluyen:

- (1) N-(3-(3-fenil-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 1),
- (2) N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 3),
- (3) N-(3-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 6),
- (4) N-(3-(3-(furan-2-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 12),
- (5) N-(3-(3-(4-(hidroximetil)furan-2-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 14),
- (6) N-(3-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 34),
- (7) N-(3-(3-(oxazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 48),
- (8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 49),
- (9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 55),
- (10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclopent-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 57) y
- (11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-il)-1H-pirrol-2,3-b) piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 59).

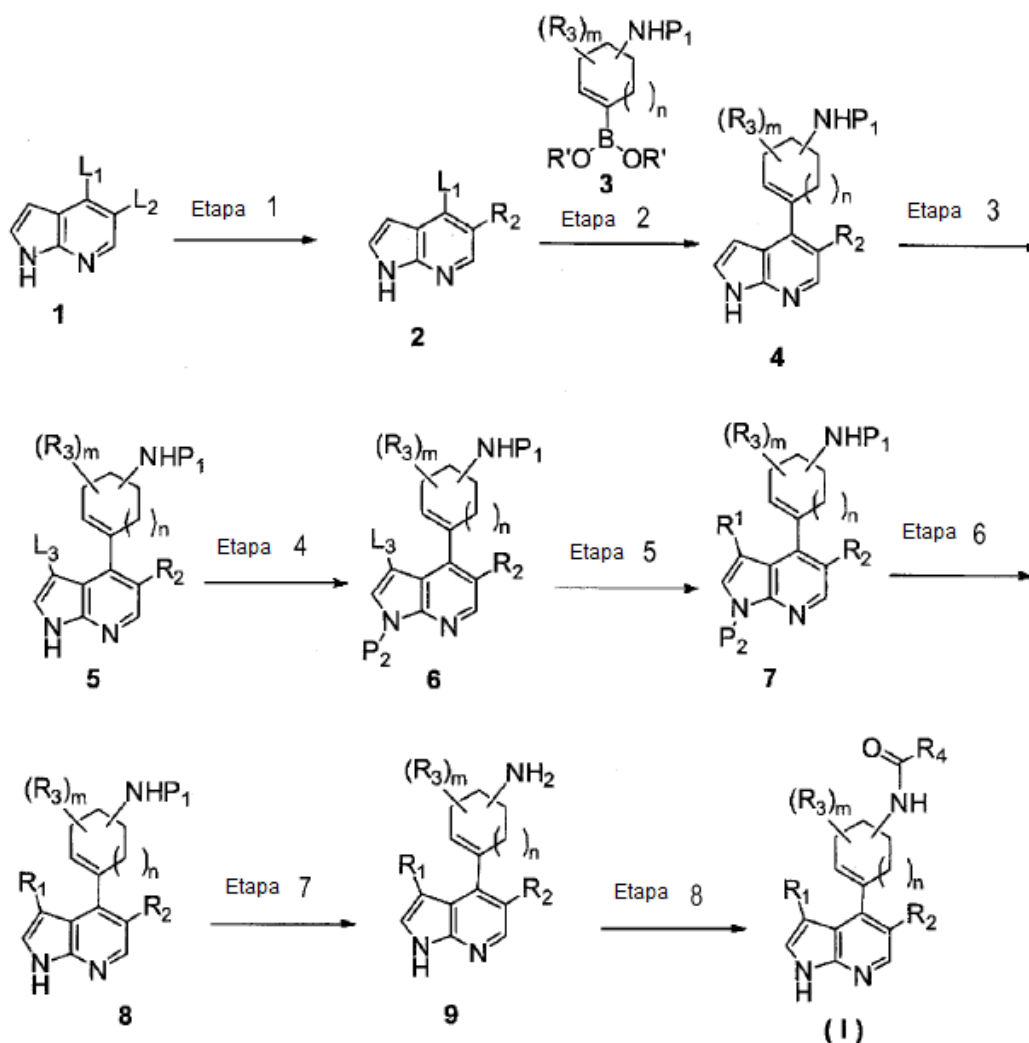
15

A continuación, se describirán métodos para producir el compuesto de acuerdo con la presente invención.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I) se puede producir mediante, por ejemplo, los siguientes métodos de producción A a E.

25

<Método de producción A>



donde L_1 , L_2 , y L_3 , que son iguales o diferentes, cada uno representa un grupo saliente, P_1 y P_2 representan cada uno un grupo protector y otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

5

(Etapa 1)

Esta etapa es un método para permitir que el compuesto de fórmula 1 reaccione con ácido arilborónico o el éster de ácido arilborónico, o con ácido hetero anillo-borónico insaturado o el éster de ácido hetero-anillo-borónico insaturado, cada uno de los cuales es un producto disponible comercialmente o se puede producir mediante un método conocido, de acuerdo con una reacción de acoplamiento, cuando L_2 en el compuesto de fórmula 1 tiene un grupo saliente, tal como halógeno, para obtener el compuesto de fórmula 2.

10

Esta etapa se puede llevar a cabo generalmente de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 95, 2457, 1995), y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción.

15

El ácido arilborónico o el éster de ácido arilborónico, o el ácido hetero-anillo-borónico insaturado o el éster del ácido hetero-anillo-borónico insaturado se pueden usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes y, preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 1 (1 mol).

20

Los ejemplos del catalizador de metal de transición usado en el presente documento incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio) y catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-terc-butilfosfina) al catalizador y se puede usar un óxido de metal (por ejemplo, óxido de cobre y óxido de plata) como co-catalizador. La cantidad del catalizador de metal de transición que se va a usar varía dependiendo del tipo de catalizador y el catalizador de metal de transición se usa en una cantidad generalmente de aproximadamente 0,0001 a 1 mol y, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 0,5 moles. en función de la cantidad del compuesto de fórmula 1 (1

25

mol). El ligando se usa en una cantidad generalmente de aproximadamente 0,0001 a 4 moles y, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 2 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 1 (1 mol) y el co-catalizador se usa en una cantidad de, generalmente, aproximadamente 0,0001 a 4 moles, y, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 2 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 1 (1 mol).

5 Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; piridina y *N*, *N*-dimetilamina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos
10 (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio) y disilazidas de metales alcalinos (por ejemplo, disilazida de litio, disilazida de sodio y disilazida de potasio). La base se usa en una cantidad de, generalmente, 0,1 a 10 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 5 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 1 (1 mol).

15 El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

20 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de 0 °C a 150 °C.

25 El compuesto de fórmula 2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 2)

30 Esta etapa es un método para permitir que el compuesto de fórmula 2 reaccione con el compuesto de fórmula 3, que es un producto disponible comercialmente o que puede producirse por un método conocido, de acuerdo con una reacción de acoplamiento, para obtener el compuesto de fórmula 4. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 1.

35 (Etapa 3)

Esta etapa es un método para halogenar el compuesto de fórmula 4 para obtener el compuesto de fórmula 5. La halogenación se puede llevar a cabo, por ejemplo, por un método de uso de flúor, cloro, bromo, yodo, etc., o un método de uso de *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida. En la presente reacción, un método de uso
40 de *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, etc. es preferible.

Dicha *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, etc. puede usarse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes y, preferentemente, de 1 a 3 equivalentes, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 4 (1 mol).

45 El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

50 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

55 El compuesto de fórmula 5 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 4)

60 Esta etapa es un método para introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 5 para obtener el compuesto de fórmula 6. La protección puede llevarse a cabo por un método generalmente conocido, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981), o un método equivalente al mismo. En la presente reacción, un grupo toluenosulfonato, un grupo bencenosulfonato, un grupo metanosulfonato, un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo tritilo, son preferibles.

65 Los ejemplos del agente del grupo protector usado en esta reacción incluyen cloruro de toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano, cloro(metoxi)metano y cloruro de tritilo.

Dicho agente de grupo protector se usa en una cantidad de, generalmente, aproximadamente 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 5 (1 mol).

5 Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; piridina y *N*, *N*-dimetilanilina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio) y disilazidas de metales alcalinos (por ejemplo, disilazida de litio, disilazida de sodio y disilazida de potasio). La base se usa en una cantidad de, generalmente, 0,1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 5 (1 mol).

15 El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahydrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

20 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

El compuesto de fórmula 6 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

25 (Etapa 5)

30 Esta etapa es un método para permitir que el compuesto de fórmula 6 reaccione con ácido arilborónico o el éster de ácido arilborónico, o con ácido hetero anillo-borónico insaturado o el éster de ácido hetero-anillo-borónico insaturado, cada uno de los cuales es un producto disponible comercialmente o se puede producir mediante un método conocido, de acuerdo con una reacción de acoplamiento, o de permitir que el compuesto de fórmula 6 reaccione con un compuesto de estaño orgánico que es un producto disponible comercialmente o puede producirse por un método conocido, de acuerdo con una reacción de acoplamiento, para obtener el compuesto de fórmula 7.

35 Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 1.

(Etapa 6)

40 Esta etapa es un método para desproteger el grupo protector P₂ del compuesto de fórmula 7 para obtener el compuesto de fórmula 8. La desprotección puede llevarse a cabo por un método generalmente conocido, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981), o un método equivalente al mismo.

45 Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo de ácido para-toluenosulfónico y un grupo trimetilsililoximetilo. Cuando se usa un grupo ácido para-toluenosulfónico como grupo protector, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, etc. se utilizan preferentemente. Dicho grupo protector se usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 7 (1 mol).

50 Además, cuando el grupo protector P₂ es un grupo trimetilsililetoximetilo o un grupo tritilo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y ácido sulfúrico), se utilizan preferentemente. Dicho grupo protector se usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 7 (1 mol).

55 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahydrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida) y las mezclas de los mismos.

60 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

65 El compuesto de fórmula 8 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 7)

5 Esta etapa es un método para desproteger el grupo protector del grupo amino del compuesto de fórmula 8 para obtener el compuesto de fórmula 9. La desprotección puede llevarse a cabo por un método generalmente conocido, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981), o un método equivalente al mismo.

10 Un ejemplo de dicho grupo protector es terc-butiloxicarbonilo. Cuando se usa un grupo terc-butiloxicarbonilo como grupo protector, por ejemplo, la desprotección se lleva a cabo, preferentemente, en condiciones ácidas.

15 Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico y ácido tósico. El ácido se usa en una cantidad de, preferentemente, aproximadamente 1 a 100 equivalentes en función de la cantidad del compuesto de fórmula 8 (1 mol).

20 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida) y las mezclas de los mismos.

25 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C y, preferentemente, de 0 °C a 50 °C.

El compuesto de fórmula 9 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 8)

30 Esta etapa es un método para permitir que el grupo amino del compuesto de fórmula 9 reaccione con ácido carboxílico representado por $R_4\text{-COOH}$ o con un haluro de ácido representado por $R_4\text{-C(=O)-L}$ (donde L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo) de acuerdo con una reacción de amidación, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I) •

35 Cuando se usa ácido carboxílico representado por $R_4\text{-COOH}$, el ácido carboxílico se usa en una cantidad de, generalmente, de 0,5 a 10 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 5 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 9 (1 mol) en presencia de un condensador. Obsérvese que el ácido carboxílico es un producto disponible comercialmente o puede producirse de acuerdo con un método conocido.

40 El ejemplo del condensador incluye *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), difenilfosforil azida (DPPA), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitrisdimetilaminofosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), fosfato de 7 azabenzotriazol-1 -iloxitrispirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotris(pirrolidin-1-il)fosfonio (PyCroP), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona (DEPBT), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N', N'*-tetrametiluronio (HATU) y clorhidrato de 4-(5,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMTMM). Los ejemplos del aditivo usado en el presente documento incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAt) y *N*-hidroxisuccinimida (HOSu). Dicha sustancia se usa en una cantidad de, generalmente, 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 9 (1 mol).

Además, se puede añadir una base, según sea necesario.

55 Los ejemplos de dicha base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; piridina y *N,N*-dimetilanilina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio) y alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio). La base se usa en una cantidad de, generalmente, 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 9 (1 mol).

65 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y

tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilsfosforamida) y las mezclas de los mismos.

5 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

10 Cuando se usa un haluro de ácido representado por $R_4-C(=O)-L$ (donde L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo), el haluro de ácido se usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 10 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 5 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 9 (1 mol). Obsérvese que el haluro de ácido es un producto disponible comercialmente o puede producirse de acuerdo con un método conocido.

15 Además, se puede añadir una base, según sea necesario. Los ejemplos de dicha base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; piridina y *N*, *N*-dimetilalanilina), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio e hidruro de sodio) y alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio). La base se usa en una cantidad de, generalmente, 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 9 (1 mol).

20 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilsfosforamida) y las mezclas de los mismos.

25 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

30 El compuesto obtenido de este modo de la presente invención de fórmula (I) se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, tal como la concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

35 Además, en el Método de Producción A, "conexión de un esqueleto de azaindol con el compuesto de fórmula 3" "introducción de R_1 en el esqueleto de azaindol" y "desprotección de P_1 e introducción de $-C(=O)-R_4$ " se llevan a cabo en este orden. Sin embargo, este orden puede cambiarse. Es decir, el compuesto también se puede sintetizar en el orden de "introducción de R_1 en un esqueleto de azaindol", "conexión del esqueleto de azaindol con el compuesto de fórmula 3" y "desprotección de P_1 e introducción de $-C(=O)-R_4$." Específicamente, el compuesto de fórmula 2 se somete a etapas individuales en el orden de la etapa 3, la etapa 4, la etapa 5 y la etapa 2, para que pueda inducirse al compuesto de fórmula 7. Las condiciones aplicadas a cada etapa son las mismas que las descritas anteriormente. Además, el compuesto también se puede sintetizar en el orden de "conexión de un esqueleto de azaindol con el compuesto de fórmula 3", "desprotección de P_1 e introducción de $-C(=O)-R_4$ " e "introducción de R_1 en el esqueleto de azaindol". Específicamente, el compuesto de fórmula 6 se somete a etapas individuales en el orden de la etapa 7, la etapa 8, la etapa 5 y la etapa 6, de modo que pueda inducirse al compuesto de la presente invención de fórmula (I).

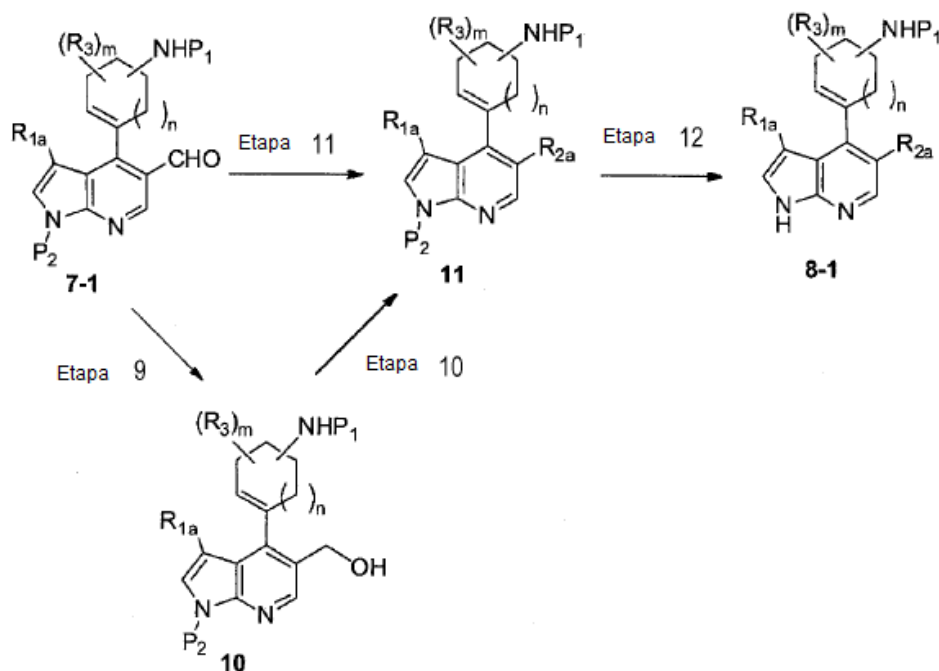
45 Adicionalmente, en un intermedio adecuado en el Método de Producción A, un sustituyente representado por R_2 se puede convertir en otro sustituyente representado por R_2 . Por ejemplo, un grupo formilo se puede convertir en un grupo metilo sustituido con un grupo dialquilamino o monoalquilamino, un grupo formilo se puede convertir en un grupo hidroximetilo, un grupo éster se puede convertir en un grupo carboxi y un grupo éster se puede convertir en un grupo amida.

50 La conversión del sustituyente R_2 del compuesto de fórmula 7 en el compuesto de fórmula 8 se muestra en el Método de producción B y la conversión del sustituyente R_2 del compuesto de fórmula 8 en el compuesto de fórmula 9 se muestra en los Métodos de producción C y D. La conversión de R_2 no se limita a estos intermedios y se puede llevar a cabo según corresponda.

55 Además, en la etapa 5 del método de producción A, se ha descrito un método para introducir R_1 en un esqueleto de azaindol. En lugar de este método, R_1 también puede derivarse de un grupo formilo. Dicho método se describirá en el Método de producción E.

<Método de producción B>

60 El Método de producción B es un método para experimentar la conversión del sustituyente R_2 del compuesto de fórmula 7 en el compuesto de fórmula 8, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I).



La conversión del sustituyente en este método de producción es la conversión de un grupo formilo en un grupo metilo sustituido con un grupo dialquilamino o monoalquilamino. El compuesto de fórmula 7-1 es el compuesto de fórmula 7, en el que R_2 es un grupo formilo. El sustituyente R_{1a} es un sustituyente que no tiene grupos formilo en el sustituyente R_x del mismo. entre los sustituyentes definidos como R_1 . El sustituyente R_{2a} es un grupo metilo sustituido con un grupo dialquilamino o monoalquilamino, entre los sustituyentes definidos como R_2 . Otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

10 (Etapa 9)

Esta etapa es un método para someter al compuesto de fórmula 7-1 a una reacción de reducción, que da como resultado la conversión en un grupo hidroximetilo, para obtener el compuesto de fórmula 10.

15 Los ejemplos del reductor incluyen hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio), compuestos de complejos de hidrógeno metálicos (por ejemplo, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio e hidruro de diisobutil aluminio), y complejos de borano (un complejo de borano tetrahidrofurano, un complejo de borano piridina, etc.). El reductor se usa en una cantidad de, generalmente, aproximadamente 0,1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 20 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 7-1 (1 mol).

El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y 25 tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 30 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

El compuesto de fórmula 10 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 10)

35 Esta etapa es un método para someter el compuesto de fórmula 10 a una reacción de Mitsunobu para obtener el compuesto de fórmula 11.

Los ejemplos del reactivo de Mitsunobu usado en el presente documento incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo. El reactivo de Mitsunobu se usa en una cantidad de, generalmente, aproximadamente

1 a 100 moles, y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 10 (1 mol).

5 Los ejemplos del reactivo de fosfina usado en el presente documento incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y trifurilfosfina. El reactivo de fosfina se usa en una cantidad de, generalmente, aproximadamente 1 a 100 moles, y preferentemente de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 10 (1 mol).

10 El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

15 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

El compuesto de fórmula 11 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

20 (Etapa 11)

Esta etapa es un método para permitir que el compuesto de fórmula 7-1 reaccione con aminas, que son productos disponibles comercialmente o pueden obtenerse por un método conocido, de acuerdo con una reacción de aminación reductora por el uso de un reductor, para obtener el compuesto de fórmula 11.

25 Los ejemplos del reductor usado en el presente documento incluyen hidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sodio, un complejo de borano tetrahidrofurano o hidruro de diisobutil aluminio. Además, los ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido paratoluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de titanio o trifluorometanosulfonato de iterbio, se pueden añadir y usar según sea necesario. El reductor se usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 0,5 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 7-1 (1 mol). El ácido se usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 7-1 (1 mol).

35 El disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y las mezclas de los mismos.

40 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

45 El compuesto de fórmula 11 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

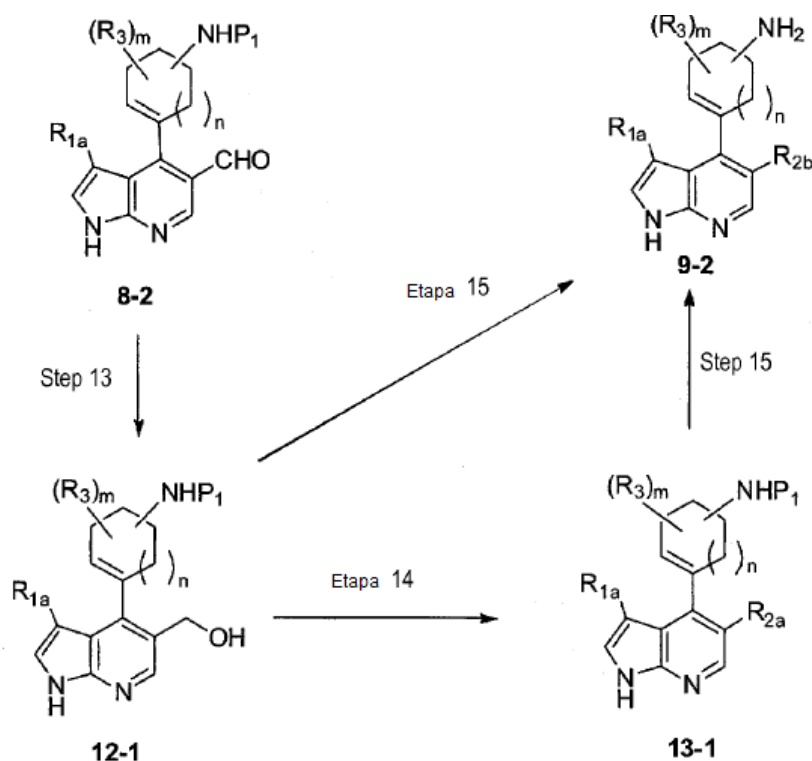
(Etapa 12)

50 Esta etapa es un método para desproteger el grupo protector P₂ del compuesto de fórmula 11 para obtener el compuesto de fórmula 8-1. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 6.

55 El compuesto de fórmula 8-1 obtenido de este modo se trató de la misma manera que en el caso de inducir el compuesto de fórmula 8 al compuesto de la presente invención de fórmula (I) en el Método de producción A, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I).

<Método de producción C>

60 El Método de producción C es un método para experimentar la conversión del sustituyente R₂ del compuesto de fórmula 8 al compuesto de fórmula 9, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I).



La conversión del sustituyente es la conversión de un grupo formilo en un grupo metilo sustituido con un grupo dialquilamino o monoalquilamino, y la conversión de un grupo formilo en un grupo hidroximetilo. El compuesto de fórmula 8-2 es el compuesto de fórmula 8, en el que R₂ es un grupo formilo. El sustituyente R_{2b} es un grupo hidroximetilo o un grupo metilo sustituido con un grupo dialquilamino o monoalquilamino, entre los sustituyentes definidos como R₂. Otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Etapa 13)

Esta etapa es un método para someter el grupo formilo del compuesto de fórmula 8-2 a una reacción de reducción para que se convierta en un grupo hidroximetilo, para obtener el compuesto de fórmula 12-1. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 9.

(Etapa 14)

Esta etapa es un método para someter el compuesto de fórmula 12-1 a una reacción de Mitsunobu para obtener el compuesto de fórmula 13-1. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 10.

(Etapa 15)

Esta etapa es un método para desproteger el grupo protector del grupo amino del compuesto de fórmula 12-1 para obtener el compuesto de fórmula 13-1, para obtener el compuesto de fórmula 9-2. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 7.

El compuesto de fórmula 9-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

El compuesto de fórmula 9-2 obtenido de este modo se trató de la misma manera que en el caso de inducir el compuesto de fórmula 9 al compuesto de la presente invención de fórmula (I) en el Método de producción A, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I).

<Método de producción D>

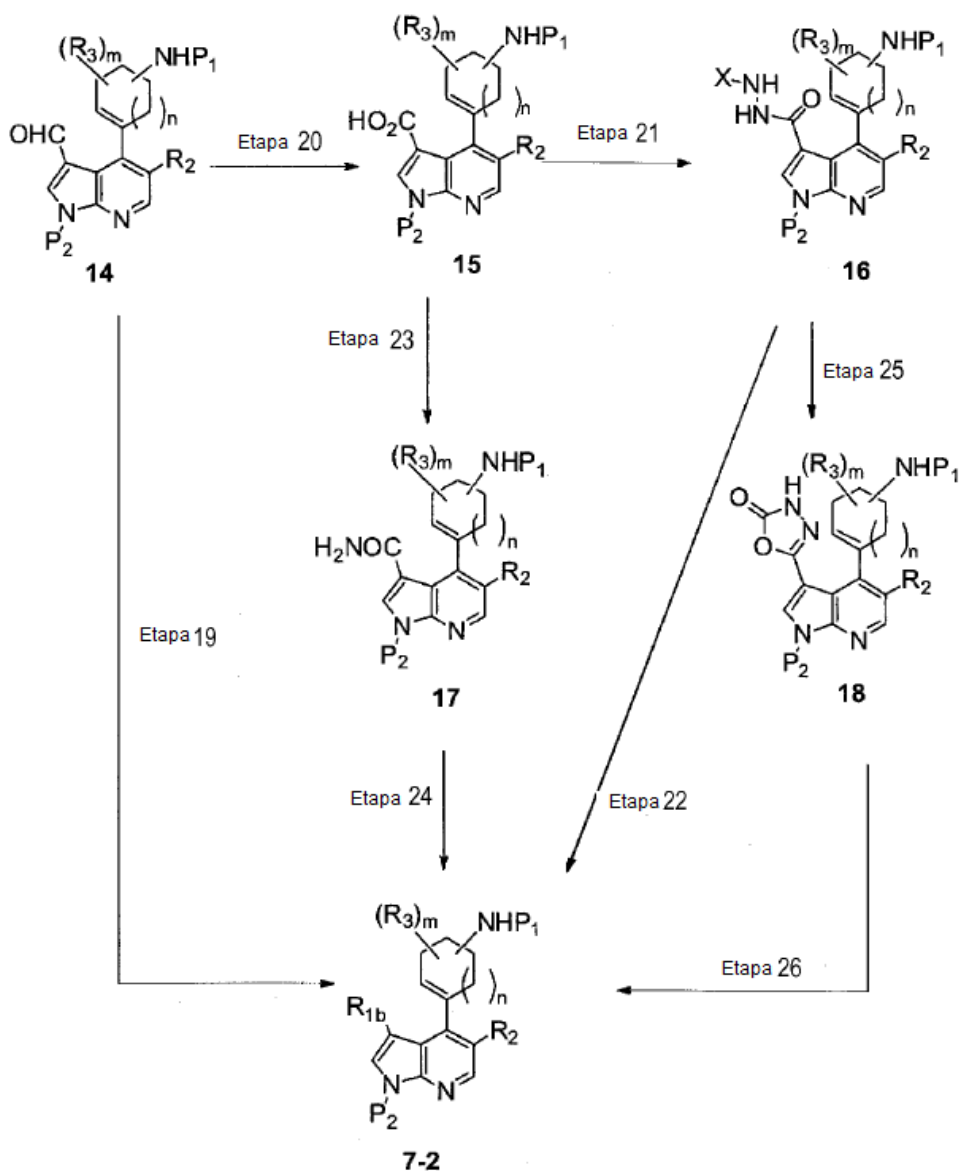
El Método de producción D es un método para experimentar la conversión del sustituyente R₂ del compuesto de fórmula 8 al compuesto de fórmula 9, para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I).

correspondiente en presencia de un condensador (consúltese "*Peptide Gosei no Kiso to Jikken (Base and Experiments of Peptide Synthesis)*" (Nobuo IZUMIYA, et al., Maruzen, 1983)). El compuesto de fórmula 13-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

5
(Etapa 18)

Esta etapa es un método para desproteger el grupo protector del grupo amino del compuesto de fórmula 12-2 para obtener el compuesto de fórmula 13-2, para obtener el compuesto de fórmula 9-3. Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 7. El compuesto de fórmula 9-3 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

15 <Método de producción E>



20 El Método de Producción E es un método para inducir el compuesto de fórmula 14 que tiene un grupo formilo como sustituyente de azaindol al compuesto de fórmula 7-2 que tiene R_1 a través de la conversión del grupo formilo. R_{1b} es un grupo oxazol-5-ilo, un grupo 4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o un grupo 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, entre los sustituyentes representados por R_1 . El compuesto de fórmula 14 se puede

obtener a partir de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-carbaldehído disponible comercialmente, a través de la etapa 2 y la etapa 4. Otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Etapa 19)

5 Esta etapa es un método para permitir que el compuesto de fórmula 14 actúe sobre para-tolilsulfonilmetilisocianuro en condiciones básicas para construir un anillo de oxazol, para obtener el compuesto de fórmula 7-2.

10 El para-tolilsulfonilmetilisocianuro se usa en una cantidad de, generalmente, 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 14 (1 mol).

15 Se puede usar una base orgánica o una base inorgánica como base. Los ejemplos de la base orgánica incluyen alquilaminas, tales como dicitclohexilamina, diisopropilamina, dietilamina, trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina, alquilanilinas, tales como N, N-dimetilanilina, aminas heterocíclicas tales como piperidina, pirrolidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, morfolina, piperazina, imidazol, 1-etilpiperidina, 4-metilmorfolina, 1-metilpirrolidina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7-undeceno, sales de amonio cuaternario, tales como cloruro de benciltrietilamonio o cloruro de metiltrioctilamonio, y diaminas tales como N,N,N',N'-tetrametiletildiamina. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio. La base se
20 usa en una cantidad de, generalmente, 0,5 a 10 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 5 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 14 (1 mol).

25 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida) y las mezclas de los mismos.

30 El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas y, preferentemente, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

35 El compuesto de fórmula 7-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 20)

40 Esta etapa es un método para someter al compuesto de fórmula 14 a una reacción de oxidación para obtener el compuesto de fórmula 15.

45 La oxidación puede llevarse a cabo por un método generalmente conocido, por ejemplo, el método descrito en "5ª edición, *Jikken Kagaku Koza 17, Yuki Kagobutsu no Gosei V, Sanka Hanno* (5ª Edición, Experimental Chemistry Seminar 17, Synthesis of Organic Compounds V, Oxidation Reaction)," editado por la Chemical Society of Japan (2005), o un método equivalente al mismo. En la presente reacción, la oxidación de Pinnick (por ejemplo, Tetrahedron 1981, 37, 2091) se usa preferentemente.

El compuesto de fórmula 15 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

50 (Etapa 21)

55 Esta etapa es un método para someter al compuesto de fórmula 15 e hidracinas, que son productos disponibles comercialmente o pueden producirse por un método conocido, a una reacción de condensación por deshidratación, para obtener el compuesto de fórmula 16. Los ejemplos de las hidracinas usadas en esta etapa incluyen hidracina monohidrato y formil hidrazina. Esta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido mediante el uso de un condensador común, para obtener el compuesto de fórmula 16.

Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 8.

60 El compuesto de fórmula 16 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 22)

65 Esta etapa es un método para convertir el grupo acil hidrazida del compuesto de fórmula 16 en un anillo de 1,3,4-oxadiazol para obtener el compuesto de fórmula 7-2.

Esta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido generalmente (por ejemplo, J. Med. Chem, Vol. 34, p. 2060, 1991, Tetrahedron Letters, vol. 49, p. 879, 2008, J. Med. Chem., vol. 52, p. 6270, 2009). El compuesto de fórmula 7-2 se puede sintetizar, por ejemplo, permitiendo el ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trietilo, ortopropionato de trietilo, anhídrido de ácido, cloruro de acetilo para reaccionar con el compuesto de fórmula 16 y tal compuesto se usa en una cantidad de, generalmente, 1 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 10 moles, en función de la cantidad del compuesto de fórmula 16 (1 mol).

Según sea necesario, se puede añadir ácido de Lewis, que incluye ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido para-toluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico. El ácido se usa en una cantidad de, generalmente, 0,01 a 100 moles y, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a 10 moles, en función de la cantidad de compuesto 16 (1 mol).

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida) y las mezclas de los mismos. El compuesto de fórmula 7-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 23)

Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 14.

El compuesto de fórmula 17 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 24)

Esta etapa es un método para convertir el grupo amida del compuesto de fórmula 17 en un anillo de 1,2,4-oxadiazol, para obtener el compuesto de fórmula 7-2.

Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 22.

El compuesto de fórmula 7-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 25)

Esta etapa es un método para convertir el grupo acilhidrazida del compuesto de fórmula 16 en un anillo de 1,3,4-oxadiazolona, para obtener el compuesto de fórmula 18. El compuesto de fórmula 18 se puede sintetizar, por ejemplo, permitiendo que carbonilimidazol, fosgeno reaccione con el compuesto de fórmula 16.

Esta etapa se puede llevar a cabo con el mismo método que en la etapa 22.

El compuesto de fórmula 18 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación o se puede someter a la etapa posterior sin dicho aislamiento y purificación.

(Etapa 26)

Esta etapa es un método para someter el compuesto de fórmula 18 a una reacción de alquilación en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula 7-2.

La alquilación se puede llevar a cabo mediante un método convencionalmente conocido.

El compuesto de fórmula 7-2 obtenido de este modo se puede aislar y purificar mediante un medio conocido de purificación por separación, o se puede someter a la siguiente etapa sin dicho aislamiento y purificación.

El compuesto de fórmula 7-2 obtenido de este modo puede inducirse al compuesto de la presente invención de fórmula (I) de la misma manera que el método para obtener el compuesto de la presente invención de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula 7 en el Método de producción A.

El compuesto de la presente invención se puede aislar y purificar fácilmente de acuerdo con un medio de separación ordinario. Los ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía líquida preparatoria de fase inversa de alto rendimiento, cromatografía en columna y cromatografía preparativa de capa fina.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero, un isómero rotacional o un tautómero, tales isómeros y las mezclas de los mismos están todos incluidos en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero óptico, un isómero óptico obtenido como resultado de la resolución de una mezcla racémica también se incluye en el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser un cristal. Incluso si la forma cristalina es una forma única o una mezcla polimórfica, el cristal está incluido en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Un cristal de este tipo se puede producir mediante la cristalización de este compuesto de acuerdo con un método de cristalización conocido. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato, y ambos están incluidos en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, deuterio, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ³⁵S y ¹²⁵I) se incluyen también en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

Una sal del compuesto de la presente invención no está particularmente limitada, siempre que sea farmacéuticamente aceptable, y signifique una sal utilizada habitualmente en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de tal sal incluyen sales, tal como una sal de adición de base en un grupo carboxi cuando el presente compuesto tiene el grupo carboxi, o una sal de adición de ácido en un grupo amino o un grupo heterocíclico básico cuando este compuesto tiene el grupo amino o el grupo heterocíclico básico.

Los ejemplos de la sal de adición de base incluyen: sales de metales alcalinos, tales como una sal de sodio o una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como una sal de calcio o una sal de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas, tales como una sal de trimetilamina, una sal de trietilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de procaina y una sal de N, N'-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen: sales de ácidos inorgánicos, tales como un clorhidrato, un sulfato, un nitrato, un fosfato o un perclorato; sales de ácidos orgánicos, tales como un acetato, un formiato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato, un ascorbato o un trifluoroacetato; y sulfonatos, tales como un metanosulfonato, un isetionato, un bencenosulfonato o un p-toluenosulfonato.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una mayor actividad inhibitoria selectiva sobre JAK3, que sobre JAK1 y JAK2. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente acción para suprimir el crecimiento de las PBMC humanas. Dado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibitoria de JAK3, es útil como agente farmacéutico para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada JAK3. Además, ya que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente selectividad por JAK3, es útil como agente farmacéutico con efectos secundarios reducidos, que están causados por JAK1 y JAK2 (es decir, aumento de lípidos, anemia, neutropenia, inmunosupresión, etc.). La "una enfermedad en que está implicada JAK3" es una enfermedad, cuya incidencia disminuye y sus síntomas alcanzan una remisión, se alivian y / o se recuperan completamente eliminando, suprimiendo y/o inhibiendo la función de JAK3. Los ejemplos de dicha enfermedad en la que está implicada JAK3 incluyen la enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, etc.), enfermedad alérgica (asma bronquial, rinitis alérgica / fiebre del heno, dermatitis atópica, alergia alimentaria, anafilaxia, alergia a fármacos, urticaria, conjuntivitis, etc.), enfermedad del sistema nervioso (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, etc.), enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), psoriasis, dermatitis de contacto, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad infecciosa viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante, neoplasia maligna hematológica (linfoma, leucemia) y otros tumores malignos. Entre estas enfermedades, la psoriasis, la enfermedad del injerto contra el huésped, la esclerodermia, la enfermedad inflamatoria del intestino, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide son preferibles, y la artritis reumatoide o la esclerodermia son más preferibles.

Cuando el compuesto de la presente invención o una sal del mismo se usa como agente farmacéutico, un vehículo farmacéutico se puede mezclar en el compuesto, según sea necesario y se pueden adoptar diversas formas de dosificación según los propósitos de prevención o tratamiento. Como tal forma de dosificación, se puede adoptar una cualquiera de un agente oral, una inyección, un supositorio, una pomada, un inhalador, un parche. Dado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente capacidad de absorción oral, preferentemente se adopta un agente oral. Estas formas de dosificación se pueden producir mediante métodos de formulación utilizados habitualmente, que son conocidos por un experto en la materia.

Como tales vehículos farmacéuticos, se usan diversos tipos de sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas, que se usan habitualmente como materiales de preparación. Tal vehículo se mezcla como un excipiente, un aglutinante, un disgregante o un lubricante en una preparación sólida, y también se mezcla como disolvente, solubilizante, agente de suspensión, agente de tonicidad, tampón, agente calmante en una preparación líquida. Además, también se pueden usar aditivos de preparación, tales como un antiséptico, un antioxidante, un agente colorante, un edulcorante o un estabilizante, según sea necesario.

En la preparación de una preparación sólida para uso oral, un excipiente y, cuando sea necesario, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un agente aromatizante se añaden al compuesto de la presente invención y, posteriormente, se pueden producir un comprimido, un comprimido recubierto, un gránulo, un agente en polvo, una cápsula, mediante un método ordinario.

5 En la preparación de una inyección, se añaden un ajustador de pH, un tampón, un estabilizante, un agente de tonicidad, un anestésico local al compuesto de la presente invención y, posteriormente, pueden producirse inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas por un método ordinario.

10 La cantidad del compuesto de la presente invención a mezclar en cada una de las formas unitarias de dosificación mencionadas anteriormente no es constante y depende de los síntomas de un paciente a quien se va a aplicar el compuesto, o de la forma de dosificación "En general, el compuesto de la presente invención se usa, deseablemente, a una dosis de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg por dosis unitaria en el caso de un agente oral, y a una dosis de aproximadamente 0,01 a 500 mg en el caso de la inyección, y a una dosis de aproximadamente 1 a 1.000 mg en el caso de un supositorio.

15 La dosis aplicada de un medicamento que tiene la forma de dosificación mencionada varía según los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo de un paciente, y no puede determinarse incondicionalmente. El compuesto de la presente invención puede aplicarse generalmente a una dosis de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg y, preferentemente, de 0,1 a 1.000 mg, por adulto (peso corporal: 50 kg) al día. Esta dosis se administra, preferentemente, a un paciente una vez al día, o se divide en 2 o 3 administraciones.

[Ejemplos]

25 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle en los siguientes ejemplos.

Varios tipos de reactivos usados en los ejemplos son productos disponibles comercialmente, a menos que se especifique lo contrario. Para cromatografía en gel de sílice, se utilizó el cartucho Biotage SNAP Ultra fabricado por Biotage, y para la cromatografía básica en gel de sílice, se utilizó el cartucho Biotage SNAP KP-NH fabricado por Biotage.

Para la cromatografía preparatoria de capa fina, se usó Kieselgel TM60F254, Art. 5744 fabricado por Merck, o NH₂ Sílica Gel 60F254 Plate Wako fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

35 Para la RMN ¹H, se usó AL400 (400 MHz) fabricado por JEOL, Mercury (400 MHz) fabricado por Varian, o Inova (400 MHz) fabricado por Varian, y la medición se llevó a cabo mediante el uso de tetrametilsilano como sustancia patrón. Además, para el espectro de masas, se utilizó Micromass ZQ o SQD fabricado por Waters, y la medición se realizó de acuerdo con un método de ionización por electronebulización (ESI) o un método de ionización química a presión atmosférica (APCI). Se llevó a cabo una reacción de microondas mediante el uso de un iniciador fabricado por Biotage.

40 Las abreviaturas tienen los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

45 t: triplete

c: cuartete

dd: doblete doble

dt: doble triplete

50 td: triple doblete

tt: tripe triplete

ddd: doble doblete doble

ddt: doble triplete doble

dtd: doble doblete triple

tdt: triple doblete doble

55 m: multiplete

a: ancho

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

CDCl₃: cloroformo deuterado

60 THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

TFA: ácido trifluoroacético

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

65 HBTU: Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Pd(PPh₃)₄: tetraquis(trifenilfosfina)paladio

PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂: complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) diclorometano
 PdCl₂(PPh₃)₂: diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)

Ejemplo de referencia 1

5

Ejemplo de referencia 1 Trifluorometanosulfonato de (1a) 5-((terc-butoxicarbonil) amino)ciclohex-1-en-1-ilo

Ejemplo de referencia 1 (1b) Trifluorometanosulfonato de 3-((terc-butoxicarbonil) amino)ciclohex-1-en-1-ilo

10 El (3-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,0 g) y la N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (11,0 g) se disolvieron en THF (100 ml) y la solución obtenida se enfrió luego a -78 °C. Después de eso, se añadió una solución de THF (26,0 ml) de diisopropilamida de litio 2,0 M a la solución de reacción, la temperatura de la solución mixta se aumentó a 0 °C y la solución mixta se agitó después durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa 0,5 M de hidrógeno sulfato de potasio a la mezcla de reacción para la dilución, y la solución obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener cada uno de los compuestos del Ejemplo de referencia 1 (1a) (4,39 g, rendimiento: 54 %), y el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1b) (2,00 g, rendimiento: 25 %).

15 Ejemplo de referencia 1 (1a): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,84-5,74 (m, 1H), 4,74 - 4,46 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)
 ESI-MS m/z 346 (MH⁺)

20 Ejemplo de referencia 1(1b): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,79 - 5,72 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,94 - 1,67 (m, 3H), 1,56 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)
 ESI-MS m/z 346 (MH⁺)

25

Ejemplo de referencia 1 (2a) (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo

30 Se añadió DMF (90 ml) al compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1a) (9,25 g), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,2 g) y acetato de potasio (3,95 g), seguidos de sustitución de nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (980 mg) al resultante y la mezcla obtenida se agitó después a 80 °C durante 14 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. Posteriormente, la mezcla obtenida de este modo se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y, posteriormente, la capa orgánica recogida se lavó con agua y, a continuación, con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

35 El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (6,51 g, rendimiento: 75 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,56 - 6,51 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 12H)
 ESI-MS m/z 324 (MH⁺)

40

Ejemplo de referencia 1 (2b) (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo

45 Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1 (2a), con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1b) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1a).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,40 - 6,32 (m, 1H), 4,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,49 - 1,44 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 12H)
 ESI-MS m/z 324 (MH⁺)

Ejemplo de referencia 2

50

Ejemplo de referencia 2 (1a) Trifluorometanosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil) amino)ciclopent-1-en-1-ilo

Ejemplo de referencia 2 (1b) Trifluorometanosulfonato de 3-((terc-butoxicarbonil) amino)ciclopent-1-en-1-ilo

55 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de THF (114 ml) de hexametildisilazida de litio 1,0 M a THF (100 ml) y la mezcla obtenida se enfrió luego a -78 °C. A la solución de reacción se añadió una solución en THF (100 ml) de (3-oxociclopentil)carbamato de terc-butilo (9,0 g) durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (19,4 g) a la mezcla y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción agua, tolueno y una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio, y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con tolueno. La capa orgánica recogida se lavó sucesivamente con una solución acuosa 0,5 M de hidrógenosulfato de potasio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener cada uno de los compuestos del Ejemplo de referencia 2 (1a) (8,61 g, rendimiento: 58 %) y el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (1b) (4,31 g, rendimiento: 29 %).

65

Ejemplo de referencia 2 (1a): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,62 - 5,56 (m, 1H), 4,87 - 4,67 (m, 1H), 4,49 - 4,23 (m, 1H), 3,07 - 2,76 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 332 (MH⁺)

5 Ejemplo de referencia 2 (1b): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,68 - 5,61 (m, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 4,69 - 4,48 (m, 1H), 2,75 - 2,43 (m, 3H), 1,84 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

ESI-MS m/z 332 (MH⁺)

Ejemplo de referencia 2 (2a) (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo

10 Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1 (2a), con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (1a) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1a).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,50 - 6,45 (m, 1H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (s, 12H)

ESI-MS m/z 310 (MH⁺)

15 Ejemplo de referencia 2 (2b) (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo

Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo de referencia 1 (2a), con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (1b) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (1a).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,42 - 6,32 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (s, 12H)

ESI-MS m/z 310 (MH⁺)

Ejemplo de referencia 3

25 Ejemplo de referencia 3 (1) ((1S, 3R) -3-hidroxociclohexil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió (1R, 3S)-3-aminociclohexanol (13,7 g) en 2-metiltetrahidrofurano (140 ml) y, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml) a la solución obtenida. Posteriormente, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (27,5 g) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con 2-metiltetrahidrofurano. La capa orgánica recogida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El sólido obtenido se lavó con heptano para obtener un producto de interés (22,7 g, rendimiento: 89 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,82 - 4,58 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 - 1,04 (m, 4H)

ESI-MS m/z 216 (MH⁺)

40 Ejemplo de referencia 3 (2) (3-oxociclohexil)carbamato de (S)-terc-butilo

El compuesto del Ejemplo de referencia 3 (1) (21,5 g) se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y, posteriormente, se añadió sucesivamente 1-metil-2-azaadamantano N-óxido (166 mg), una solución acuosa 5 M de bromuro de sodio (6 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) a la solución obtenida anteriormente.

45 Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 10 % de hipoclorito de sodio (100 ml) a la solución mixta a 0 °C y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito de sodio a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla obtenida se diluyó con una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con ácido clorhídrico 1 M, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua y con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El sólido obtenido se lavó con éter de diisopropilo-heptano para obtener un producto de interés (19,4 g, rendimiento: 91 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,67 - 4,35 (m, 1H), 4,05 - 3,77 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,43 - 2,19 (m, 3H), 2,14 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

ESI-MS m/z 214 (MH⁺)

55 Ejemplo de referencia 3 (3) Trifluorometanosulfonato de (S)-5 -((terc-butoxicarbonil) amino) ciclohex-1-en-1-ilo

Se añadió gota a gota una solución en THF (160 ml) del compuesto del Ejemplo de referencia 3 (2) (32,3 g) a una solución en THF (780 ml) de bis(trimetilsilil)amida sódica (60,5 g), que se había enfriado a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó luego durante 30 minutos. Se añadió N-fenil-bis (trifluorometanosulfonimida) (64,3 g) a la mezcla de reacción a -78 °C, y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 0 °C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron agua y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó luego a una temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica recogida se lavó con una solución acuosa 1 M de hidrógenosulfato de potasio, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua y con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

60

65

seguido de concentración al vacío. Se añadió heptano al residuo obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración y luego se lavó con heptano para obtener un producto de interés (41,6 g, rendimiento: 79 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,84 - 5,74 (m, 1H), 4,74 - 4,46 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,18 (m, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

5 ESI-MS m/z 346 (MH⁺)

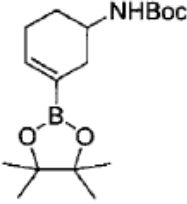
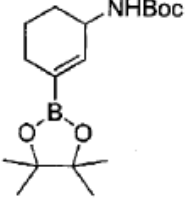
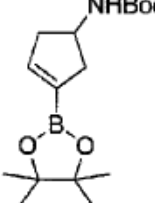
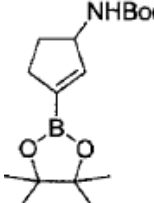
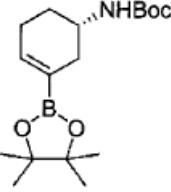
Ejemplo de referencia 3 (4) (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 A una solución en tolueno (450 ml) del compuesto del Ejemplo de referencia 3 (3) (32,8 g), se añadieron, sucesivamente, bis(pinacolato)diboro (26,5 g), acetato de potasio (28,0 g), trifenilfosfina (2,49 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3,33 g). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 60 °C y la mezcla se agitó luego en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se añadió tolueno a la mezcla y, después, la mezcla así obtenida se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, con ácido clorhídrico 1 M, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua y con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. Se añadieron acetato de etilo-heptano y carbón activado al residuo obtenido y la mezcla obtenida se dejó durante 1 hora y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y luego se añadió ciclohexano-heptano al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración y luego se lavó con ciclohexano-heptano para obtener un producto de interés (21,3 g, rendimiento: 69 %).

15 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,56 - 6,51 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 12H)

ESI-MS m/z 324 (MH⁺)

[Tabla 1]

	Fórmula estructural		Fórmula estructural
Ejemplo de referencia 1 (2a)		Ejemplo de referencia 1 (2b)	
Ejemplo de referencia 2 (2a)		Ejemplo de referencia 2 (2b)	
Ejemplo de referencia 3			

25

Ejemplo 1

Ejemplo 1 (1) (3-(3-yodo-1-tosil-1H-pirrollo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 1 (1))

30

A 4-bromo-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (2,00 g), se añadieron el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2a) (4,60 g) y fosfato tripotásico (5,41 g), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (3,3 ml), seguido de la sustitución con nitrógeno y, a continuación, se añadió PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (746 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida de este modo se agitó a 100 °C durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. Posteriormente, la mezcla obtenida de este modo se filtró a través de Celite. Después, el filtrado se extrajo después con acetato de etilo y la capa orgánica recogida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

40

- Se añadió DMF (30 ml) al producto de acoplamiento obtenido y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. Posteriormente, se añadió N-yodosuccinimida (2,52 g) a la mezcla y la mezcla obtenida se agitó luego a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa 0,5 M de hidrogenosulfato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de yodo correspondiente. El producto de yodo obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.
- Se añadió DMF (30 ml) al producto de yodo obtenido, y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, hidruro de sodio al 60 % (1,02 g) y, después, se añadió cloruro de para-toluenosulfonilo (2,33 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua helada a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (3,49 g, rendimiento: 58 %).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,72 - 5,67 (m, 1H), 4,75 - 4,59 (m, 1H), 4,11-3,97 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)
- ESI-MS m/z 594 (MH⁺)

Ejemplo 1 (2) N-(3-(3-fenil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 1)

- Al compuesto 1(1) (100 mg), se añadió ácido fenilborónico (31,0 mg) y fosfato de tripotasio (89,2 mg), 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,3 ml), seguido de sustitución de nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (12,3 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a 100 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. Posteriormente, la mezcla obtenida de este modo se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

- Se añadieron THF (1,0 ml) y una solución en THF (1,0 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al residuo obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en sobre gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

- Se añadieron metanol (1 ml) y una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de ácido clorhídrico 4 M al producto de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, diclorometano (2 ml) y diisopropiltilamina (0,2 ml) se añadieron a la mezcla de reacción y, después, la mezcla obtenida se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (0,02 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, sucesivamente se añadieron una solución de amoníaco acuosa, cloroformo y metanol a la mezcla de reacción, y, la mezcla obtenida de este modo se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (38,1 mg, rendimiento: 66 %).
- RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,23 (m, 6H), 6,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 - 6,20 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H), 5,69 - 5,58 (m, 1H), 5,54-5,41 (m, 1H), 4,14 - 3,92 (m, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,66 (m, 3H), 1,49 - 1,31 (m, 1H)
- ESI-MS m/z 344 (MH⁺)

Ejemplo 2 N-(3-(3-(oxazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 2)

- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de ácido fenilborónico.
- RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,60 - 8,41 (m, 2H), 8,34 - 8,16 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,06 - 6,94 (m, 1H), 6,36 - 6,08 (m, 2H), 5,72 - 5,58 (m, 1H), 5,55 - 5,36 (m, 1H), 4,22 - 4,00 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,22-1,75 (m, 4H), 1,58 - 1,37 (m, 1H)
- ESI-MS m/z 345 (MH⁺)

Ejemplo 3 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 3)

- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1 (2), con la excepción de que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar del ácido fenilborónico. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

12,73 (s a, 1H), 11,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 10,2, 17,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 2,4, 17,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 4,6, 16,7 Hz, 1H), 2,22 - 1,94 (m, 3H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 1H) ESI-MS m/z 334 (MH⁺)

5

Ejemplo 4 N-(3-(3-(oxazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 4)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar del ácido fenilborónico.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,06 (s a, 1H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 4,8, 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 2,4, 17,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 3,7, 10,1 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 2,6, 9,2, 16,9 Hz, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,44 - 1,28 (m, 1H)
ESI-MS m/z 345 (MH⁺)

15

Ejemplo (5) N-(3-(3-(6-(hidroximetil)furan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 5)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico en lugar del ácido fenilborónico.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,6, 16,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 1,6, 10,3 Hz, 1H), 5,58 (s a, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 2,32 (dd, J = 3,7, 16,9 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,75 (m, 4H)
25 ESI-MS m/z 375 (MH⁺)

25

Ejemplo 6 N-(3-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 6)

30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico en lugar del ácido fenilborónico. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,1, 7,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 10,3, 17,2 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,6, 17,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 2,6, 10,3 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 1,72 - 1,44 (m, 3H), 1,39 - 1,14 (m, 1H)
35 ESI-MS m/z 375 (MH⁺)

35

Ejemplo 7 N-(3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 7)

40 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar del ácido fenilborónico.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 3H), 1,36 - 1,17 (m, 1H)
ESI-MS m/z 375 (MH⁺)

45

Ejemplo 8 N-(3-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 8)

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido (2-hidroxipiridin-3-il)borónico en lugar del ácido fenilborónico.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 11,47 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 9,9, 17,6 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,2, 17,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 3,93 (s a, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,96 - 1,68 (m, 3H), 1,52-1,33 (m, 1H)
ESI-MS m/z 361 (MH⁺)

55

Ejemplo 9 N-(3-(3-(5-dihidrofuran-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 9)

60 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido (5-formilfuran-2-il)borónico en lugar del ácido fenilborónico.

65 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,96 (s a, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,36 - 6,14 (m, 3H), 5,64 (dd, J = 1,8, 9,9 Hz, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,40

65

(m, 1H)
ESI-MS m/z 362 (MH⁺)

5 **Ejemplo 10 N-(3-(3-(5-(hidroximetil)furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 10)**

10 Se añadió metanol (1 ml) al Compuesto 9 (15 mg) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (2 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 87 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,19 (s a, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,37 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,09 - 6,01 (m, 1H), 5,75 (s a, 2H), 5,70 - 5,55 (m, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,80 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 1H)
ESI-MS m/z 364 (MH⁺)

20 **Ejemplo 11 N-(3-(3-(5-(hidroximetil)furan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 11)**

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó ácido (5-formilpiridin-3-il)borónico en lugar del ácido fenilborónico. Posteriormente, el compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 10, con la excepción de que se usó el compuesto obtenido anteriormente en lugar del compuesto 9. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,03 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,16 (ddd, J = 2,4, 9,3, 16,9 Hz, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 1H)

30 ESI-MS m/z 375 (MH⁺)

35 **Ejemplo 12 N-(3-(3-(furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 12)**

40 Se añadió DMF (1,0 ml) al compuesto 1(1) (100 mg) y tributil(furan-2-il)estannano (90 mg), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (12,0 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a 100 °C durante 2 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la mezcla obtenida se agitó y después se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

45 El residuo obtenido se disolvió en THF (1 ml), después se añadió una solución en THF (1 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M a la solución obtenida. La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de acoplamiento correspondiente.

50 El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional. Se añadieron metanol (1 ml) y una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de ácido clorhídrico 4 M al producto de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, diclorometano (2 ml) y diisopropiletilamina (0,2 ml) se añadieron a la mezcla de reacción y, después, la mezcla obtenida se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de acrililoilo (0,02 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, sucesivamente se añadieron una solución de amoniaco acuosa, cloroformo y metanol a la mezcla de reacción, y, la mezcla obtenida de este modo se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (40,3 mg, rendimiento: 72 %).

60 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 6,39 - 6,22 (m, 2H), 6,22 - 6,05 (m, 1H), 5,69 - 5,56 (m, 2H), 4,35 - 4,15 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,16 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H)
ESI-MS m/z 334 (MH⁺)

65 **Ejemplo 13 N-(3-(3-(tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 13)**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 12, con la excepción de que se usó 5-(tributilestannil)tiazol en lugar del tributil(furan-2-il)estannano.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,82 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 2H), 5,68 - 5,62 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,14 - 1,78 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 1H)

ESI-MS m/z 351 (MH⁺)

Ejemplo 14

10 Ejemplo 14 (1) (3-(3-(4-formilfuran-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 14 (1))

Se añadieron 1,4-dioxano (5,4 ml) y agua (0,9 ml) al compuesto 1(1) (300 mg), ácido (4-formilfuran-2-il)borónico (99 mg), fosfato de tripotasio (268 mg) y PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (37 mg), y la mezcla obtenida se agitó después a 95 °C durante 7 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (110 mg, rendimiento: 39 %).

ESI-MS m/z 562 (MH⁺)

20 Ejemplo 14(2) N-(3-(3-(4-(hidroximetil)furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 14)

Se añadieron al compuesto 14 (1) (50 mg) THF (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,3 ml) y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en metanol (1,5 ml), y la solución obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (4,6 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de alcohol correspondiente. El producto de alcohol obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron TFA (1 ml) a una solución en diclorometano (1 ml) del producto de alcohol obtenido y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y diisopropiletilamina (0,2 ml) al residuo obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (7 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoniaco a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 48 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,70 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,29 - 6,22 (m, 1H), 6,04 (dd, J=10,6, 16,5 Hz, 2H), 5,81 (s a, 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,21 - 4,05 (m, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 1,79 (m, 4H)

ESI-MS m/z 364 (MH⁺)

50 Ejemplo 15 N-(3-(3-(4-((Dimetilamino)metil)furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 15)

Se añadieron dicloroetano (3 ml) y una solución en THF (0,53 ml) de dimetilamina 2,0 M al compuesto 14 (1) (100 mg) y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron ácido acético (0,06 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en THF (1 ml) y metanol (1 ml) y a continuación se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml) a la solución obtenida anteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto con el grupo protector eliminado. El producto con el grupo protector eliminado se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron diclorometano (3 ml) y TFA (1 ml) al producto con el grupo protector eliminado obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (1,5 ml), agua (1,5 ml) y diisopropilamina (0,15 ml) al residuo obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (25 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoniaco a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener el compuesto del título (4 mg, rendimiento: 6 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,44 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 10,6, 16,9 Hz, 1H), 5,90 (s a, 1H), 5,67 - 5,62 (m, 2H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 2H)

ESI-MS m/z 391 (MH⁺)

Ejemplo 16 N-(3-(3-(4-((isopropilamino)metil)furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 16)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 15, con la excepción de que se usó isopropilamina en lugar de la dimetilamina.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,72 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,38 - 6,25 (m, 2H), 6,12 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,68 - 5,54 (m, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,26-2,01 (m, 3H), 1,99 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,52 (m, 1H), 1,16-1,11 (d, 6H)

ESI-MS m/z 405 (MH⁺)

Ejemplo 17

Ejemplo 17 (1) (3-(3-yodo-5-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 17 (1))

Se obtuvo un producto de interés en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el Ejemplo 1(1), con la excepción de que se usó 4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,13-3,93 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,15 (m, 6H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 9H)

ESI-MS m/z 624 (MH⁺)

Ejemplo 17 (2) N-(3-(3-(furan-2-il)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 17)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 12, con la excepción de que se usó el compuesto 17(1) en lugar del compuesto 1 (1).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 6,36 - 6,09 (m, 3H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 2,72 - 1,62 (m, 6H)

ESI-MS m/z 364 (MH⁺)

Ejemplo 18

Ejemplo 18(1) 4-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Compuesto 18(1))

Se añadieron 1,4-dioxano (15 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml) y PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (122 mg) a 4-cloro-5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (835 mg) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (749 mg), y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó después a 100 °C, seguido de agitación durante 13 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (573 mg, rendimiento: 82 %).

ESI-MS m/z 233 (MH⁺)

Ejemplo 18 (2) (3-(3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 18 (2))

Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo 1(1), con la excepción de que se usó el compuesto 18 (1) en lugar de la 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. ESI-MS m/z 674 (MH⁺)

Ejemplo 18(3) N-(3-(3-(furan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 18)

5 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 12, con la excepción de que se usó el compuesto 18(2) en lugar del compuesto 1 (1).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,97 (s a, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 6,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,21 - 6,08 (m, 1H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 5,52 (dd, J = 2,6, 9,9 Hz, 1H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 3,96 - 3,69 (m, 4H), 2,29 - 1,98 (m, 2H), 1,96-1,65 (m, 3H), 1,33 (dc, J = 5,3, 11,7 Hz, 1H)

10 ESI-MS m/z 414 (MH⁺)

Ejemplo 19 N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazolo-4-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 19)

15 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1(2), con la excepción de que se usó el compuesto 18 (2) en lugar del compuesto 1 (1) y de que se usó ácido 3-piridinborónico en lugar de ácido fenilborónico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,96 (s a, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 1,8, 5,0, 7,4 Hz, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 6,00 (dd, J = 2,6, 17,2 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 1,5, 9,9 Hz, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 3,84 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,71 - 3,34 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H)

20 ESI-MS m/z 425 (MH⁺)

Ejemplo 20

25 **Ejemplo 20(1) 4-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-il)-3-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Compuesto 20(1))**

Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo 1(1), con la excepción de que se usó 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo en lugar de la 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

30 ESI-MS m/z 652 (MH⁺)

Ejemplo 20(2) 4-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Compuesto 20(2))

35 Se añadió DMF (5 ml) al compuesto 20(1) (375 mg) y tributil(furan-2-il)estannano (0,217 ml), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (40,0 mg) a la mezcla de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 120 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica recogida con agua, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío, para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

45 Se añadieron THF (10 ml) y una solución en THF (5 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al producto de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua y después con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (187 mg, rendimiento: 74 %).

50 ESI-MS m/z 438 (MH⁺)

Ejemplo 20(3) 4-(5-acrilamidaciclohex-1-en-1-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (Compuesto 20)

55 Se añadieron metanol (0,5 ml) y una solución en 1,4-dioxano (2 ml) de ácido clorhídrico 4 M al compuesto 20 (2) (44,0 mg) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron diclorometano (1,5 ml), etanol (0,5 ml) y diisopropiletilamina (0,11 ml) a la mezcla y la mezcla obtenida de este modo se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrililoilo (0,010 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en metanol de amoniaco 7M a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (23,7 mg, rendimiento: 60 %).

65

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,37 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 6,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 - 2,00 (m, 3H), 1,94 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,28 (m, 1H)

5 ESI-MS m/z 392 (MH⁺)

Ejemplo 21

10 **Ejemplo 21 (1) (3-(5-carbamoyl-3-(furan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)cyclohex-3-en-1-yl)carbamate of tert-butyl (Compound 21 (1))**

Se añadieron al compuesto 20 (2) (92 mg) metanol (1 ml) y una solución acuosa 1M de hidróxido sódico (1 ml) y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 80 °C, seguido de agitación durante 13 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla para dilución.
15 Posteriormente, la mezcla obtenida se extrajo con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida hasta obtener un ácido carboxílico correspondiente. El ácido carboxílico obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron DMF (2 ml), cloruro de amonio (45,0 mg), diisopropiltilamina (0,183 ml) y HBTU (159 mg) al ácido carboxílico obtenido, y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 80 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (77,2 mg, rendimiento: 87 %).

25 ESI-MS m/z 423 (MH⁺)

Ejemplo 21(2) 4-(5-acrylamidocyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxamide (Compound 21)

30 Se añadieron etanol (0,5 ml) y una solución en 1,4-dioxano (2 ml) de ácido clorhídrico 4 M al compuesto 21 (1) (77,2 mg) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron etanol (1,8 ml) y diisopropiltilamina (0,160 ml) a la mezcla y la mezcla obtenida de este modo se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió una solución en acetonitrilo (0,100 ml) de cloruro de acrilato 2M a la mezcla de reacción y la mezcla
35 obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en metanol de amoníaco 7M a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida de este modo se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (45,4 mg, rendimiento: 66 %).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,16 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 9,9, 17,2 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 2,6, 9,9 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 2,38 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,44 (m, 2H) ESI-MS m/z 377 (MH⁺)

45 **Ejemplo 22 4-(5-acrylamidocyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-N-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxamide (Compound 22)**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con los Ejemplos 21(1) y 21(2), con la excepción de que se usó una
50 solución en metanol de metilamina al 40 % en lugar del cloruro de amonio.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,16 (s a, 1H), 8,47 - 8,19 (m, 2H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,49 (m, 1H)

55 ESI-MS m/z 391 (MH⁺)

Ejemplo 23 4-(5-acrylamidocyclohex-1-en-1-yl)-3-(furan-2-yl)-N,N-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxamide (Compound 23)

60 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con los Ejemplos 21(1) y 21(2), con la excepción de que se usó una solución en THF de dimetilamina 2M en lugar del cloruro de amonio.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,19 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 9,9, 17,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 2,3, 17,2 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (s a, 3H), 2,22 (s a, 1H), 2,03 (s a, 3H), 1,71 (s a, 1H), 1,44 (s a, 1H)

65 ESI-MS m/z 405 (MH⁺)

Ejemplo 24**Ejemplo 24 (1) (3-(5-formil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-yl)carbamato de terc-butilo (Compuesto 24 (1))**

Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (6 ml) y Pd(PPh₃)₄ (318 mg) a 4-cloro-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-carbaldehído (1,00 g) y el compuesto del ejemplo de referencia 1 (2a) (1,96 g) y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó después a 100 °C, seguido de agitación durante 14 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con cloroformo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (1,70 g, rendimiento: 91 %).
ESI-MS m/z 342 (MH⁺)

Ejemplo 24 (2) (3-(5-formil-3-yodo-1-tosil-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-yl)carbamato de terc-butilo (Compuesto 24 (2))

Se añadió DMF (5 ml) al Compuesto 24 (1) (341 mg) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió N-yodosuccinimida (247 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito de sodio a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla obtenida se diluyó después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de yodo correspondiente. El producto de yodo obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadió DMF (5 ml) al producto de yodo obtenido, y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción hidruro de sodio al 60 % (96,0 mg). La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió cloruro de para-toluensulfonilo (229 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (352 mg, rendimiento: 57 %).
ESI-MS m/z 622 (MH⁺)

Ejemplo 24 (3) (3-(5-formil-3-(furan-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-yl)carbamato de terc-butilo (Compuesto 24 (3))

Se añadió DMF (3 ml) al compuesto 24(2) (186 mg) y tributil(furan-2-yl)estannano (0,113 ml), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (21,0 mg) a la mezcla de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó después a 120 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica recogida con agua, con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y con una solución saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida, para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron THF (6 ml) y una solución en THF (2 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al producto de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (110 mg, rendimiento: 90 %).
ESI-MS m/z 408 (MH⁺)

Ejemplo 24 (4) (3-(3-(furan-2-yl)-5-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)ciclohex-3-en-1-yl)carbamato de terc-butilo (Compuesto 24 (4))

Se añadió metanol (3 ml) al compuesto 24 (3) (55,0 mg) y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (22,0 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica recogida con agua, con una

solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (53,2 mg, rendimiento: 96 %).
ESI-MS m/z 410 (MH⁺)

5 **Ejemplo 24 (5) N-(3-(3-(furan-2-il)-5-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 24)**

10 Se añadieron etanol (0,5 ml) y una solución en 1,4-dioxano (2 ml) de ácido clorhídrico 4 M al compuesto 24 (4) (53,2 mg) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron diclorometano (1,5 ml), etanol (0,5 ml) y diisopropiletilamina (0,114 ml) a la mezcla y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrililoilo (0,012 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en metanol de amoniaco 7M a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (22,9 mg, rendimiento: 49 %).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,90 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 6,37 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 1H), 6,05 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 2,2, 9,9 Hz, 1H), 5,45 - 5,33 (m, 1H), 5,04 (td, J = 5,4, 18,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 2H), 3,92 (s a, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,59 - 1,27 (m, 1H)
ESI-MS m/z 364 (MH⁺)

25 **Ejemplo 25**

30 **Ejemplo 25 (1) (3-(5-formil-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 25 (1))**

35 Se añadió DMF (3,2 ml) al compuesto 24 (1) (215 mg) y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió N-yodosuccinimida (156 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito de sodio a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla obtenida se diluyó después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de yodo correspondiente. El producto de yodo obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

40 Se añadió DMF (3,2 ml) al producto de yodo obtenido, y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción hidruro de sodio al 60 % (60,0 mg). La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,134 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (190 mg, rendimiento: 50 %).

50 ESI-MS m/z 598 (MH⁺)

55 **Ejemplo 25 (2) (3-(3-(furan-2-il)-5-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 25 (2))**

60 Se añadió DMF (3,2 ml) al compuesto 25(1) (190 mg) y tributil(furan-2-il)estannano (0,120 ml), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (22,0 mg) a la mezcla de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó después a 120 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua y después con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

65 Se añadió metanol (2,5 ml) al producto de acoplamiento obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (37,0 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica recogida con agua, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución salina saturada y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (117 mg, rendimiento: 68 %).
ESI-MS m/z 540 (MH⁺)

5 **Ejemplo 25 (3) (3-(furan-2-il)-5-(metoximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 25 (3))**

Se añadió DMF (1 ml) al Compuesto 25 (2 (54,0 mg) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción hidruro de sodio al 60 % (10,0 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió yodometano (0,008 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (26,1 mg, rendimiento: 47 %).
ESI-MS m/z 554 (MH⁺)

20 **Ejemplo 25 (4) N-(3-(3-(furan-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 25)**

Se añadieron al compuesto 25 (3) THF (1 ml) y una solución en THF (0,235 ml) de fluoruro de tributilamonio 1,0M (26,1 mg) y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a 70 °C, seguido de agitación durante 4 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto con el grupo protector eliminado correspondiente. El compuesto obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron etanol (0,5 ml) y una solución en 1,4-dioxano (2 ml) de ácido clorhídrico 4 M al producto con el grupo protector eliminado y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron THF (0,5 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (0,5 ml) y diisopropiletamina (0,013 ml) a la mezcla y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió una solución 2M de cloruro de acrililo en acetonitrilo (0,021 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con cloroformo. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento: 58 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,98 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,5, 18,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,1, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 3,1, 6,8 Hz, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 5,54 (td, J = 2,9, 9,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,25 (d, J = 10,6 Hz, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 1H)
ESI-MS m/z 378 (MH⁺)

45 **Ejemplo 26**

Ejemplo 26 (1) (3-(5-((dimetilamino)metil)-3-(furan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 26 (1))

Se añadieron THF (1,1 ml), una solución en THF (0,067 ml) de dimetilamina 2 M y trifetilfosfina (35,0 mg) al compuesto 24(4) (45,8 mg), y después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,026 ml) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (12,4 mg, rendimiento: 25 %).

60 **Ejemplo 26(2) N-(3-(5-((Dimetilamino)metil)-3-(furan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 26)**

Se añadieron etanol (0,5 ml) y una solución en 1,4-dioxano (2 ml) de ácido clorhídrico 4 M al compuesto 26 (1) (12,4 mg) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron etanol (1 ml) y diisopropiletamina (0,049 ml) a la mezcla y la mezcla obtenida de este modo se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió una solución en acetonitrilo (0,017 ml) de cloruro de acrililo 2M a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución en metanol de amoniaco 7M a la

mezcla de reacción y la mezcla obtenida de este modo se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo después con una solución en cloroformo de etanol al 20 %. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en gel de sílice

- 5 (acetato de etilo: metanol) para obtener el compuesto del título (7,3 mg, rendimiento: 66 %).
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,90 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 16,9 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 0,9, 10,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,49 (ddd, J=1.8, 3,0, 7,6 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 3,1, 8,6 Hz, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 5,36 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 2,34 - 2,16 (m, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 6H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 1H)
 10 ESI-MS m/z 391 (MH⁺)

Ejemplo 27 N-(3-(3-(furan-2-il)-5-(morfolinometil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 27)

- 15 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con los Ejemplos 26(1) y 26(2), con la excepción de que se usó morfolina en lugar de la solución de THF de dimetilamina 2M.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,92 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,6, 6,2 Hz, 1H), 6,49 (td, J = 2,5, 10,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,9, 15,4 Hz, 1H), 6,28 - 6,13 (m, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 5,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 3,19 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,43 - 2,17 (m, 7H), 2,14-1,91 (m, 2H), 1,77 (s a, 1H)
 20 ESI-MS m/z 433 (MH⁺)

Ejemplo 28

- 25 **Ejemplo 28 (1) N-(3-(3-yodo-1-tosil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 28 (1))**

Se añadieron metanol (60 ml) y una solución en 1,4-dioxano (10 ml) de ácido clorhídrico 4 M al compuesto 1 (1) (5,91 g) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadieron diclorometano (60 ml) y diisopropiletilamina (8,89 ml). La mezcla obtenida se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acrililo (1,13 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos a 0 °C. Posteriormente, sucesivamente se añadieron una solución de amoníaco acuosa, cloroformo y metanol a la mezcla de reacción, y, la mezcla obtenida de este modo se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (3,90 g, rendimiento: 72 %).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,34 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,33 - 6,27 (m, 1H), 6,14-6,05 (m, 1H), 5,85 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, J = 1,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H)
 40 ESI-MS m/z 548 (MH⁺)

Ejemplo 28(2) N-(3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 28)

- 45 Se añadieron 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,2 ml) al compuesto 28(1) (36,7 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (21,0 mg) y fosfato tripotásico (35,6 mg), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (4,9 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a 100 °C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. La mezcla obtenida de este modo se filtró a través de Celite. Después, el filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

- 55 Se añadieron THF (0,5 ml) y una solución en THF (0,5 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al residuo obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 14 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió un tampón fosfato 0,067M (pH 7,4) al concentrado. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (14,0 mg, rendimiento: 60 %).

- 60 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,30 - 6,11 (m, 2H), 5,66 - 5,57 (m, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,26 - 1,76 (m, 4H), 1,59 - 1,39 (m, 1H)
 65 ESI-MS m/z 348 (MH⁺)

Ejemplo 29 N-(3-(3-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se usó en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 10,2, 17,1 Hz, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 3H), 5,16 - 5,07 (m, 4H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,05 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,39 (m, 1H)

ESI-MS m/z 390 (MH⁺)

Ejemplo 30 N-(3-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 30)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5,-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolano en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,20 - 8,04 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 1H), 6,21 - 6,09 (m, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 5,76 - 5,54 (m, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 1,98 (m, 8H), 1,68 (m, 5H)

ESI-MS m/z 348 (MH⁺)

Ejemplo 31 N-(3-(3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 31)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se usó en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,20 - 8,07 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,34 - 6,07 (m, 2H), 5,94 - 5,81 (m, 1H), 5,78 - 5,58 (m, 2H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 4,04-3,80 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 5H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 1H)

ESI-MS m/z 350 (MH⁺)

Ejemplo 32 N-(3-(3-(3-Oxociclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 32)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,24 (d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,44 - 6,20 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,74 - 5,52 (m, 2H), 4,51 - 4,25 (m, 1H), 3,06 - 2,61 (m, 3H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,04 (m, 5H), 2,00 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 1H)

ESI-MS m/z 362 (MH⁺)

Ejemplo 33 N-(3-(3-(Ciclociclopent-1-en-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 33)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,13 (d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,7, 17,1 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 10,0, 17,1 Hz, 1H), 5,87 - 5,80 (m, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 1,7, 10,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,43 - 2,19 (m, 4H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,72 - 1,55 (m, 1H)

ESI-MS m/z 334 (MH⁺)

Ejemplo 34 N-(3-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 34)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,18 (d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 2,0, 17,1 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 9,8, 17,1 Hz, 1H), 5,92 - 5,81 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 2,0, 9,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 4H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H)

ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

Ejemplo 35 N-(3-(3-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 35)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó 2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

5 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 6,28 (dd, J = 1,7, 16,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H), 5,92 - 5,85 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,23 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H)
ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

10 **Ejemplo 36 N-(3-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 36)**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó ácido (6-metoxipiridin-3-il)-borónico en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,09 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 2H), 5,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 3,7, 8,1 Hz, 1H), 5,41 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,24 - 1,94 (m, 4H), 1,89 - 1,69 (m, 1H)
20 ESI-MS m/z 375 (MH⁺)

Ejemplo 37 N-(3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 37)

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,75 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,37 - 6,24 (m, 2H), 6,03 - 5,92 (m, 1H), 5,68 - 5,64 (m, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,30 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 1H), 2,27 - 2,05 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H)
30 ESI-MS m/z 363 (MH⁺)

Ejemplo 38 N-(3-(3-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 38)

35 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,34 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,83 (ddd, J = 2,0, 7,2, 9,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,45 - 6,33 (m, 2H), 6,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 2,9, 8,4 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 4,0, 17,2 Hz, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 1H)
40 ESI-MS m/z 363 (MH⁺)

Ejemplo 39 N-(3-(3-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 39)

45 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 10,3, 17,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 2,2, 17,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,57 (dd, J = 2,2, 10,3 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,66 (m, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 1H)
50 ESI-MS m/z 360 (MH⁺)

Ejemplo 40 N-(3-(3-(6-(Difluorometoxi) piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 40)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó (difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,77 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,28 (m, 2H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,32 (dd, J = 1,5, 16,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 1,5, 10,1 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,39 (s a, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 1H)
65 ESI-MS m/z 411 (MH⁺)

Ejemplo 41 N-(3-(3-(2-(Difluorometoxi) piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida

(Compuesto 41)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó (difluorometoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,35 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 1,5, 16,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 1,5, 10,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 4,8, 17,2 Hz, 1H), 2,53 - 2,27 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,67 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H)

ESI-MS m/z 411 (MH⁺)

Ejemplo 42 N-(3-(3-(2-aminopiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 42)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 28(2), con la excepción de que se usó ácido (2-aminopiridin-3-il)borónico en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,50 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,58 - 4,09 (m, 2H), 2,91 (s a, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 3H) ESI-MS m/z 360 (MH⁺)

Ejemplo 43 1-Óxido de 3-(4-(5-(acrilamidaciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridina (Compuesto 43)

Se añadió DMF (1,5 ml) al compuesto 28(1) (100 mg) y 1-óxido de 3-(tributylestannil)piridina (100 mg), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃) (12,8 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a 100 °C durante 6 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloroformo. La mezcla obtenida de este modo se agitó y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó después con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron THF (0,8 ml) y una solución en THF (0,8 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al producto de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con cloroformo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 7 %).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,35 - 8,03 (m, 3H), 7,57 - 7,36 (m, 3H), 7,04 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 2H), 5,69-5,54 (m, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 1H), 2,93 - 2,73 (m, 1H), 2,30 - 1,74 (m, 4H), 1,65 - 1,45 (m, 1H)

ESI-MS m/z 361 (MH⁺)

Ejemplo 44 1-Óxido de 4-(4-(5-(acrilamidaciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridina (Compuesto 44)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 43, con la excepción de que se usó 1-óxido de 4-(tributylestannil)piridina en lugar del 1-óxido de 3-(tributylestannil)piridina.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,35 - 8,15 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 2,0, 17,1 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 9,8, 17,1 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 2,0, 9,8 Hz, 1H), 5,59 - 5,53 (m, 1H), 4,19 - 3,96 (m, 1H), 2,80 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 1,79 (m, 5H)

ESI-MS m/z 361 (MH⁺)

Ejemplo 45**Ejemplo 45(1) 4-Cloro-3-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 45(1))**

Se añadieron DMF (9 ml) e hidróxido de potasio (589 mg) a 4-cloro-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (533 mg) y la mezcla obtenida se agitó DESPUÉS a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió yodo (1,14 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción para dilución y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio y, después, con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío, para obtener un producto de yodo correspondiente. El producto

de yodo obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadió DMF (9 ml) al producto de yodo obtenido, y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción hidruro de sodio al 60 % (144 mg). La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió cloruro de para-toluensulfonilo (858 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración y luego se lavó con acetato de etilo y agua para obtener un producto de interés (767 mg, rendimiento: 56 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,59 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H)

ESI-MS m/z 458 (MH⁺)

Ejemplo 45(2) 4-Cloro-3-(furan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 45(2))

Se añadió DMF (10 ml) al compuesto 45(1) (458 mg) y tributil(furan-2-il)estannano (0,35 ml), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(PPh₃) (35 mg) a la mezcla de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó luego a 100 °C, seguido de agitación durante 15 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica recogida con agua, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (348 mg, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,62 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 0,7, 3,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H)

ESI-MS m/z 398 (MH⁺)

Ejemplo 45(3) N-(3-(5-ciano-3-(furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 45)

Se añadieron 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,5 ml) al compuesto 45 (2) (80 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2a) (156 mg) y fosfato tripotásico (175 mg), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (24,0 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a 100 °C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. La mezcla obtenida de este modo se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se lavó con agua y luego con una solución salina saturada. El resultado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida.

Se añadieron THF (1 ml) y una solución en THF (1 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al residuo obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de concentración al vacío. Se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) al residuo y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron metanol (1 ml) y una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de ácido clorhídrico 4 M al cuerpo de acoplamiento obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. En una atmósfera de nitrógeno, diclorometano (3 ml) y diisopropiletilamina (0,3 ml) se añadieron a la mezcla de reacción y, después, la mezcla obtenida se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (0,03 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 20 minutos. Sucesivamente se añadieron una solución de amoníaco acuosa, cloroformo y metanol a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida de este modo se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (52,2 mg, rendimiento: 44 %).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,51 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 2,0, 3,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 0,7, 3,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 1,7, 17,1 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 10,2, 17,1 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,36 - 2,07 (m, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 2H)

ESI-MS m/z 359 (MH⁺)

Ejemplo 46 N-(3-(5-Ciano-3-(furan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclopent-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 46)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 45 (3), con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (2a) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2a).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,53 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 6,39 - 6,06 (m, 3H), 5,78 - 5,60 (m,

2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 3,08 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,37 (m, 2H)
ESI-MS m/z 345 (MH⁺)

Ejemplo 47

5

Ejemplo 47(1) 4-Cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 47(1))

Se añadió DMF (50 ml) a 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-carbaldehído (1,81 g) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0°C. Después, se añadió hidruro de sodio al 60 % (1,2 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió cloruro de para-toluenosulfonilo (3,43 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 1 hora. Posteriormente, sucesivamente se añadieron hielo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó después con agua para obtener un producto de interés (3,28 g, rendimiento: 98 %).
ESI-MS m/z 335 (MH⁺)

15

Ejemplo 47 (2) (3-(3-formil-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 47 (2))

Se añadieron 1,4-dioxano (44 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (6,57 ml) al compuesto 47 (1) (2,20 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2a) (2,34 g) y Pd(PPh₃)₄ ((1,14 mg), seguido de sustitución con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (2,05 g, rendimiento: 63 %).
ESI-MS m/z 496 (MH⁺)

20

25

Ejemplo 47(3) Ácido 4-(5-((terc-Butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico (Compuesto 47(3))

30

Se añadieron una solución de terc-butanol (25 ml) y 2-metil-2-buteno (1,71 ml) al Compuesto 47 (2) (1,0 g) y una solución acuosa (10 ml) de clorito de sodio (1,37 g) y luego se añadió dihidrogenofosfato de sodio (970 mg) a la mezcla anterior enfriando en hielo. La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (1,09 g, rendimiento: 99 %).
ESI-MS m/z 512 (MH⁺)

35

40

Ejemplo 47 (4) (3-(3-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 47 (4))

DMF (10 ml), Se añadieron HATU (1,48 ml) y diisopropiletilamina (0,66 ml) al compuesto 47 (3) (500 mg) y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió agua amoniacada (0,81 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto de carbamoilo correspondiente (380 mg, rendimiento: 78 %).

45

50

55

60

Se añadió N,N-Dimetilformamidimetilacetil (3 ml) al producto de carbamoilo obtenido y la mezcla obtenida se agitó después a 80 °C Durante 40 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (0,28 ml), clorhidrato de hidroxiamina (20 mg) y ácido acético (1,8 ml) al residuo obtenido, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se agitó adicionalmente a 60 °C durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (32 mg, rendimiento: 20 %).
ESI-MS m/z 536 (MH⁺)

65

Ejemplo 47 (5) N-(3-(3-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 47)

Se añadieron diclorometano (1 ml) y TFA (0,30 ml) al compuesto 47(4) (27 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió diisopropiletilamina (25 µl) a una solución en etanol (1 ml) del residuo obtenido y, a continuación, la mezcla

65

obtenida se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, se añadió cloruro de acrilóilo (5 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acrilamida correspondiente. El producto de acrilamida obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional. Sucesivamente, se añadieron al producto de acrilamida obtenido THF (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,3 ml) y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparatoria en capa fina (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (2 mg, rendimiento: 12 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,59 (s a, 1H), 11,71 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,2, 17,0 Hz, 1H), 5,59 - 5,54 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 4,0, 16,5 Hz, 1H), 2,22 (s a, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H)
ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

Ejemplo 48

Ejemplo 48(1) 4-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 48(1))

Se añadió DMF (78 ml) a 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-carbaldehído (1,41 g) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0°C. Después, se añadió hidruro de sodio al 60 % (625 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano (2,07 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (2,03 g, rendimiento: 84 %).

ESI-MS m/z 311 (MH⁺)

Ejemplo 48(2) (3-(3-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 48(2))

Se añadieron 1,4-dioxano (15 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (4,5 ml) al compuesto 48 (1) (1,4 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2a) (2,19 g) y Pd(PPh₃)₄ (520 mg). En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (1,78 g, rendimiento: 84 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,06 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 7,7, 8,8 Hz, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), -0,03 (s, 6H)

ESI-MS m/z 472 (MH⁺)

Ejemplo 48(3) (3-(3-(oxazol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 48(3))

Se añadieron metanol (2,5 ml), p-toluenosulfonilmetilisocianuro (65 mg) y carbonato potásico (46 mg) al compuesto 48(2) (120 mg) y la mezcla obtenida se agitó después con calentamiento a reflujo durante 28 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (54 mg, rendimiento: 42 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,76 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,25-1,99 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,98-0,91 (m, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 511 (MH⁺)

Ejemplo 48 (4) N-(3-(3-(oxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 48)

Se añadieron THF (2 ml) y una solución en THF (1 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al compuesto 48 (3) (52 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a 60 °C durante 21 horas. Posteriormente, se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto con el grupo protector eliminado correspondiente. El producto con el grupo protector eliminado se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron una solución en metanol (2 ml) y una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de ácido clorhídrico 4 M al producto con el grupo protector eliminado obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diisopropiletamina (0,15 ml), a una solución en diclorometano (3 ml) del residuo obtenido y la mezcla obtenida de este modo se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (15 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoníaco a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 38 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 1,5, 16,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 5,91-5,81 (m, 1H), 5,66 (dd, J = 1,5, 9,9 Hz, 1H), 5,60 (s a, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 2,75 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H) ESI-MS m/z 335 (MH⁺)

Ejemplo 49

Ejemplo 49(1) Ácido 4-(5-((terc-Butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-carboxílico (Compuesto 49(1))

Se añadieron terc-butanol (30 ml) y 2-metil-2-buteno (5,4 ml) al Compuesto 48 (2) (1,24 g) y una solución acuosa (12 ml) de clorito de sodio (2,88 g) y luego se añadió dihidrogenofosfato de sodio (2,23 g) a la mezcla anterior enfriando en hielo. La mezcla obtenida de este modo se agitó durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (1,15 g, rendimiento: 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,18 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,54 - 5,50 (m, 1H), 3,87-3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 9H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), -0,09 - -0,11 (m, 9H) ESI-MS m/z 488 (MH⁺)

Ejemplo 49(2) (3-(3-(hidrazinacarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 49(2))

Se añadieron DMF (6 ml), HATU (975 mg) y diisopropiletamina (0,15 ml) al compuesto 49 (1) (300 mg) y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió hidrazina monohidrato (0,18 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de interés (283 mg, rendimiento: 92 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (s a, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 4,51 - 4,20 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 2,80 - 2,52 (m, 1H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,97-0,88 (m, 2H), -0,05 (s, 9H) ESI-MS m/z 502 (MH⁺)

Ejemplo 49(3) (3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 49(3))

Se añadió ortoformiato de trietilo (2 ml) al compuesto 49(2) (283 mg) y la mezcla obtenida se agitó después con calentamiento a reflujo durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en sobre gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto de interés (250 mg, rendimiento: 87 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,57 - 5,47 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 9H), 0,98 - 0,88 (m, 2H), -0,04 (s, 9H) ESI-MS m/z 512 (MH⁺)

Ejemplo 49 (4) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 49)

Se añadieron THF (5 ml) y una solución en THF (3 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M al compuesto 49 (3) (240 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a 60 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa

orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto con el grupo protector eliminado correspondiente. El producto con el grupo protector eliminado se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

5 Se añadió hexafluoroisopropanol (1,5 ml) al producto con el grupo protector eliminado obtenido y la mezcla obtenida se agitó en un microondas a 145 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diisopropiletilamina (0,11 ml) a una solución en etanol (4 ml) del residuo obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (32 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla
10 obtenida se agitó luego durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoníaco a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento: 28 %).
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,64 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 2,2, 10,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H)
20 ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

Ejemplo 50 N-(3-(3-(5-metil -1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-oxadiazol-1-il)acrilamida (Compuesto 50)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 49, con la excepción de que se usó ortoformiato de trietilo
25 en lugar del ortoformiato de trietilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,90 (s a, 1H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,0, 16,9 Hz, 1H), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 4,82 - 4,66 (m, 1H), 2,96 (tdd, J = 2,3, 4,4, 17,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,29-1,97 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 1H)
30 ESI-MS m/z 350 (MH⁺)

Ejemplo 51 N-(3-(3-(5-etil -1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 51)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 49, con la excepción de que se usó ortopropionato de trietilo
35 en lugar del ortoformiato de trietilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,42 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,64 - 5,58 (m, 2H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 3H), 2,37 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,01 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,47 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
40 ESI-MS m/z 364 (MH⁺)

Ejemplo 52

Ejemplo 52(1) (3-(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 52 (1))

Se añadió THF (3 ml) al compuesto 49 (2) (282 mg) y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadieron carbonilimidazol (273 mg) y trietilamina (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla
50 de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto de interés (270 mg, rendimiento: 91 %).
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,76 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,28 - 3,88 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 1H), 2,53 - 1,87 (m, 4H), 1,54 - 1,46 (m, 10H), 0,95 (dd, J = 7,5, 9,0 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H)
ESI-MS m/z 528 (MH⁺)

Ejemplo 52(2) N-(3-(3-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 52)

60 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 49(4), con la excepción de que se usó el compuesto 52(1) en lugar del compuesto 49(3).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,49 (s a, 1H), 12,29 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 10,6, 16,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 5,64 - 5,50 (m, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 4,9, 16,3 Hz, 1H), 2,31 - 2,08 (m, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 1H) ESI-MS m/z
65 352 (MH⁺)

Ejemplo 53**Ejemplo 53(1) (3-(3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 53(1))**

Se añadieron DMF (1,2 ml) Y carbonato potásico (37 mg) al compuesto 52 (1) (131 mg) y la mezcla obtenida se agitó después durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió yodometano (0,015 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto de interés (120 mg, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,69 - 5,65 (m, 1H), 5,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 5H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,97 - 0,90 (m, 2H), -0,04 (s, 9H)

ESI-MS m/z 542 (MH⁺)

Ejemplo 53(2) N-(3-(3-(4-Metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 53)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 49(4), con la excepción de que se usó el compuesto 53(1) en lugar del compuesto 49(3).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,56 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 10,3, 17,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 2,6, 17,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,53 (m, 2H), 4,29 - 3,96 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 1H)

ESI-MS m/z 366 (MH⁺)

Ejemplo 54**Ejemplo 54(1) (3-(3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 54 (1))**

Se añadieron DMF (4 ml), HATU (624 mg) y diisopropiletilamina (0,28 ml) al compuesto 49 (1) (200 mg) y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió formohidrazida (148 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto de acilhidrazida (166 mg, rendimiento: 76 %). Se añadieron THF (5 ml) y un reactivo de Lawesson (380 mg) al producto de acilhidrazida obtenida y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó 60 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un producto de interés (19 mg, rendimiento: 12 %).

ESI-MS m/z 528 (MH⁺)

Ejemplo 54(2) N-(3-(3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 54)

Se añadieron THF (1 ml) y una solución en THF (0,29 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M al compuesto 54 (1) (19 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a 60 °C durante 15 horas. Posteriormente, se añadió un tampón fosfato 0,067 M (pH 7,4) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol: cloroformo) para obtener un cuerpo con el grupo protector eliminado correspondiente. El cuerpo con el grupo protector eliminado se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron diclorometano (0,5 ml) y TFA (1 ml) al producto con el grupo protector eliminado obtenido y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió diisopropiletilamina (3 µl) a una solución en etanol (0,5 ml) del residuo obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrililoilo (0,6 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoniaco a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido

se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (1 mg, rendimiento: 7 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,09 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 10,3, 17,2 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 1,8, 17,2 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 1,8, 10,3 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,78 - 4,62 (m, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,36 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,12 - 1,82 (m, 3H), 1,47 - 1,29 (m, 1H)

ESI-MS m/z 352 (MH⁺)

Ejemplo 55

10 Ejemplo 55(1) 4-Cloro-1-tritil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (Compuesto 55(1))

Se añadió DMF (50 ml) a 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-carbaldehído (1,81 g) y la mezcla obtenida se enfrió luego a 0°C. Después, se añadió hidruro de sodio al 60 % (1,2 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió cloruro de tritilo (5,02 g) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego a temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió 0 °C y se añadieron hielo y agua sucesivamente a la mezcla, seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó después con agua. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un compuesto de interés (1,49 g, rendimiento: 35 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 9H), 7,15 - 7,12 (m, 7H)

ESI-MS m/z 423 (MH⁺)

20 Ejemplo 55(2) Ácido 4-cloro-1-tritil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (Compuesto 55(2))

Se obtuvo un producto de interés (1,45 g, rendimiento: 98%) de acuerdo con el Ejemplo 49(1), con la excepción de que se usó el compuesto 55(1) en lugar del compuesto 48(2).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,38 (s a, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 9H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 6H)

ESI-MS m/z 439 (MH⁺)

30 Ejemplo 55(3) 4-Cloro-1-tritil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbohidrazida (Compuesto 55(3))

Se obtuvo un producto de interés (267 mg, rendimiento: 86 %) de acuerdo con el Ejemplo 49(2), con la excepción de que se usó el compuesto 55(2) en lugar del compuesto 49(1).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,42 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 9H), 7,18 - 7,10 (m, 7H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H)

ESI-MS m/z 453 (MH⁺)

40 Ejemplo 55(4) 2-(4-Cloro-1-tritil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (Compuesto 55(4))

Se obtuvo un producto de interés de acuerdo con el Ejemplo 49(3), con la excepción de que se usó el compuesto 55(3) en lugar del compuesto 49(2).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 10H), 7,20 - 7,13 (m, 6H)

ESI-MS m/z 463 (MH⁺)

45 Ejemplo 55(5) (3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-tritil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (Compuesto 55(5))

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1-butanol (43 ml) y agua (17 ml) al compuesto 55 (4) (850 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 3 (711 mg), acetato de paladio (II) (82 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (301 mg) Y fosfato tripotásico (780 mg), y la mezcla obtenida se agitó después a 110 °C durante 42 horas. Posteriormente, se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de interés (800 mg, rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 9H), 7,24 - 7,16 (m, 6H), 6,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

ESI-MS m/z 624 (MH⁺)

60 Ejemplo 55 (6) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 55)

Se añadió TFA (1 ml) al compuesto 55(5) (100 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio al residuo obtenido y la mezcla obtenida se extrajo luego con disolvente mixto de etanol/cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se

añadieron etanol (0,8 ml), agua (0,8 ml) y diisopropiletilamina (54 µl) al residuo obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (14 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió una solución salina saturada a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo luego con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (38 mg, rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,64 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 2,2, 10,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H)
ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

Ejemplo 56 N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-2-en-1-il)acrilamida (Compuesto 56)

Se añadieron 1,4-dioxano (2,4 ml) y agua (0,4 ml) al compuesto 55 (4) (100 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2b) (98 mg), acetato de paladio (II) (4,8 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (20,6 mg) y carbonato disódico (45,8 mg) y la mezcla obtenida se agitó después a 130 °C durante 90 minutos mediante el uso de un aparato de reacción de microondas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener un producto de acoplamiento. El producto de acoplamiento obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadió TFA (1 ml) al producto de acoplamiento obtenido y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener un producto amina. El producto amina obtenido se sometió a la reacción posterior sin purificación adicional.

Se añadieron cloruro de metileno (2,0 ml) y diisopropiletilamina (0,30 ml) al producto amina obtenido y la mezcla obtenida se enfrió después hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acrilóilo (0,022 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante 30 minutos. Posteriormente, sucesivamente se añadieron una solución de amoníaco acuosa, cloroformo y metanol a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida de este modo se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica recogida se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol) para obtener el compuesto del título (38,1 mg, rendimiento: 66 %).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 2H), 5,72 - 5,61 (m, 2H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 1H)
ESI-MS m/z 336 (MH⁺)

Ejemplo 57 N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclopent-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 57)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 56, con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (2a) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2b).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,58 - 6,45 (m, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 2H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H)
ESI-MS m/z 322 (MH⁺)

Ejemplo 58 N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)ciclopent-2-en-1-il)acrilamida (Compuesto 58)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 56, con la excepción de que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (2b) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (2b).

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,47 - 6,28 (m, 2H), 5,72 - 5,60 (m, 2H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 1H)
ESI-MS m/z 322 (MH⁺)

Ejemplo 59

Ejemplo 59(1) 5-(4-Cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isoxazol (Compuesto 59(1))

Se añadió etanol (5 ml) a (E)-1-(4-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (250 mg) y clorhidrato de hidroxiamina (53 mg), y la mezcla obtenida se agitó después a 80 °C durante 2 horas.

Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo después con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y éter de diisopropilo para obtener un producto de interés (191 mg, rendimiento: 83 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 7,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

ESI-MS m/z 360 (MH⁺)

Ejemplo 59(2) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b] piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida (Compuesto 59)

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con Ejemplo 45(3), con la excepción de que se usó el compuesto 59(1) en lugar del compuesto 45(2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,34 (s a, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 2H), 6,40 - 6,31 (m, 2H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,75 (m, 3H)

ESI-MS m/z 335 (MH⁺)

Ejemplo comparativo 1 4-(Ciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina

El compuesto 30 descrito en la publicación internacional N.º WO 2006/127587 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en esta publicación.

Ejemplo comparativo 2 4-(Ciclopent-1-en-1-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina

El compuesto 27 descrito en la publicación internacional N.º WO 2006/127587 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en esta publicación.

Ejemplo comparativo 3 2-Metil-4-(5-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)tiazol

El compuesto 1-1 descrito en la publicación internacional N.º WO 2006/004984 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en esta publicación.

En lo sucesivo en el presente documento, se mostrarán las fórmulas estructurales de los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 59 y los ejemplos comparativos 1 a 3.

[Tabla 2]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	

7		8	
9		10	
11		12	

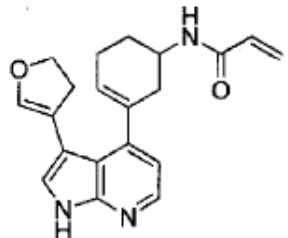
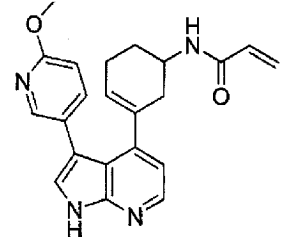
[Tabla 3]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

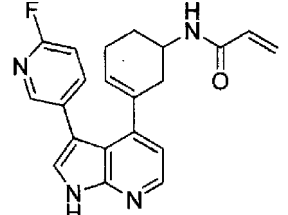
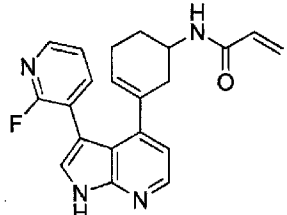
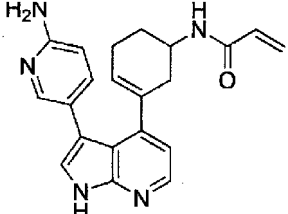
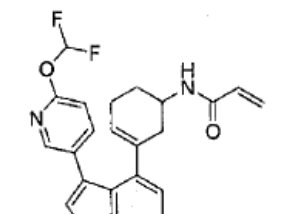
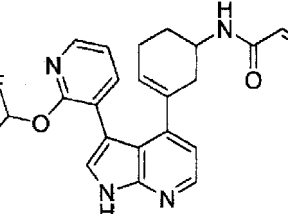
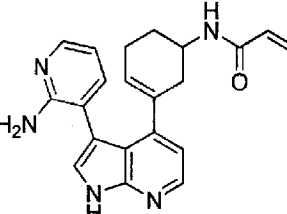
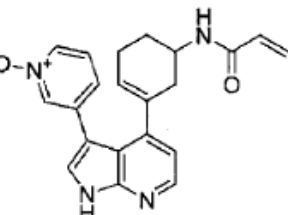
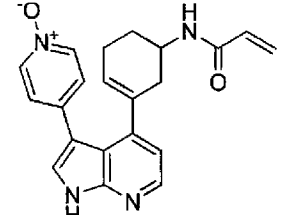
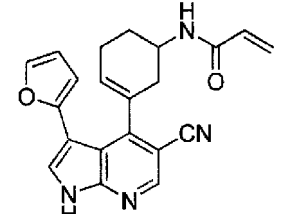
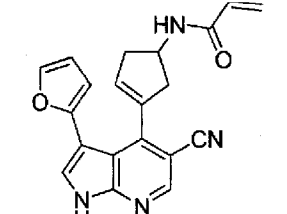
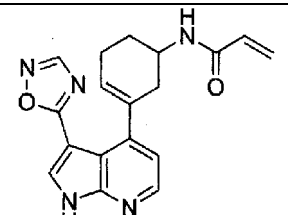
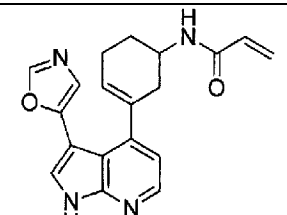
21		22	
23		24	

[Tabla 4]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
----	---	----	---

[Tabla 5]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[Tabla 6]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
37		58	
59		Ejemplo comparativo 1	

[Tabla 7]

N.º de compuesto	Fórmula estructural	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo comparativo 2		Ejemplo comparativo 3	

Ejemplos de Ensayo

El compuesto de acuerdo con la presente invención se evaluó mediante los siguientes métodos de ensayo:

5 Ejemplo de prueba 1 Prueba relativa a la acción para inhibir diversas actividades de la quinasa JAK (*in vitro*)

1) Medición de la actividad inhibidora de JAK1 quinasa

Se midió la actividad del compuesto de la presente invención para inhibir la actividad de la JAK1 quinasa.

Entre los materiales para la medición de esta actividad inhibidora, se adquirieron un péptido de sustrato y una proteína quinasa de la siguiente manera. Como tal péptido sustrato, se adquirió un péptido sustrato para el kit de ensayo QSS Assist™ JAK1-MSA (Carna Biosciences, Inc.). Como tal proteína quinasa, se adquirió una proteína JAK1 humana recombinante purificada (Carna Biosciences, Inc.).

El método para medir la actividad inhibidora es el siguiente. En primer lugar, los compuestos de la presente invención se disolvieron cada uno en dimetilsulfóxido (DMSO), y luego se preparó una dilución en serie mediante el uso de DMSO. Posteriormente, una solución de dilución en serie del compuesto (la concentración final de DMSO en una reacción de quinasa: 5,0 %) o DMSO (concentración final: 5,0%) se mezcló con una solución que contiene el péptido sustrato (concentración final: 1 µM), cloruro de magnesio (concentración final: 5 µM) y ATP (concentración final: 75 µM) en una tampón para la reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditiotreitól 2 mM y Triton X-100 al 0,01 %). Posteriormente, se añadió una proteína JAK1 a la solución mixta y la mezcla obtenida se incubó a 25 °C durante 120 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. A la solución de reacción, se añadió EDTA a una concentración final de 30 mM, para terminar la reacción. Por último, con LabChip EZ Reader II (Perkin Elmer Corp.), un péptido sustrato no fosforilado (S) y un péptido fosforilado (P) se sometieron a electroforesis capilar de microcanal, de manera que los dos péptidos se separaron uno del otro y luego se detectaron. La cantidad de una reacción de fosforilación se obtuvo según las alturas de los picos de S y P, y la concentración del compuesto capaz de inhibir el 50 % de la reacción de fosforilación se definió como un valor de CI_{50} (nM). Los datos obtenidos se muestran en la tabla siguiente.

2) Medición de la actividad inhibidora de JAK2 quinasa

Se midió la actividad del compuesto de la presente invención para inhibir la actividad de la JAK2 quinasa.

Entre los materiales para la medición de esta actividad inhibidora, se adquirieron un péptido de sustrato y una proteína quinasa de la siguiente manera. Como tal péptido sustrato, se adquirió FL-Peptide 22 (Perkin Elmer Corp.). Como tal proteína quinasa, se adquirió una proteína JAK2 humana recombinante purificada (Carna Biosciences, Inc.).

El método para medir la actividad inhibidora es el siguiente. En primer lugar, se preparó una dilución en serie del compuesto de la presente invención mediante el mismo método que el descrito en la sección anterior con respecto a JAK1. Esta solución de dilución en serie (la concentración final de DMSO en una reacción de quinasa: 5,0 %) o DMSO (concentración final: 5,0%) se mezcló con una solución que contiene el péptido sustrato (concentración final: 1 µM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 µM) y ATP (concentración final: 10 µM) en una tampón para la reacción de quinasa (Tris 15 mM (pH 7,5), ditiotreitól 2 mM y Tween 20 al 0,01 %). Posteriormente, se añadió una proteína JAK2 a la solución mixta y la mezcla obtenida se incubó a 25 °C durante 80 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. A la solución de reacción, se añadió EDTA a una concentración final de 30 mM, para terminar la reacción. Después de la terminación de la reacción, la medición y el análisis de los datos se llevó a cabo con los mismos métodos que los descritos en la sección anterior con respecto a JAK1.

3) Medición de la actividad inhibidora de JAK3 quinasa

Se midió la actividad del compuesto de la presente invención para inhibir la actividad de la JAK3 quinasa.

Entre los materiales para la medición de esta actividad inhibidora, se adquirieron un péptido de sustrato y una proteína quinasa de la siguiente manera. Como tal péptido sustrato, se adquirió un péptido sustrato para el kit de ensayo QSS Assist™ JAK3-MSA (Carna Biosciences, Inc.). Como tal proteína quinasa, se adquirió una proteína JAK3 humana recombinante purificada (Carna Biosciences, Inc.).

El método para medir la actividad inhibidora es el siguiente. En primer lugar, se preparó una dilución en serie del compuesto de la presente invención mediante el mismo método que el descrito en la sección anterior con respecto a JAK1. Esta solución de dilución en serie (la concentración final de DMSO en una reacción de quinasa: 5,0 %) o DMSO (concentración final: 5,0%) se mezcló con una solución que contiene el péptido sustrato (concentración final: 1 µM), cloruro de magnesio (concentración final: 5 µM) y ATP (concentración final: 5 µM) en una tampón para la reacción de quinasa (HEPES 20 mM (pH 7,5), ditiotreitól 2 mM y Triton X-100 al 0,01 %). Posteriormente, se añadió una proteína JAK3 a la solución mixta y la mezcla obtenida se incubó a 25 °C durante 80 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. A la solución de reacción, se añadió EDTA a una concentración final de 30 mM, para terminar la reacción. Después de la terminación de la reacción, la medición y el análisis de los datos se llevó a cabo con los mismos métodos

que los descritos en la sección anterior con respecto a JAK1.

Como resultado, se descubrió que, como se muestra en la Tabla 8 a continuación, el compuesto de la presente invención o una de sus sales tenía una actividad inhibitora de JAK3 más fuerte que la de cada uno de los compuestos descritos en las literaturas de patentes 1 y 2, y tenía una selectividad extremadamente alta para JAK3.

5

[Tabla 8]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de JAK1 (nM)	CI ₅₀ de JAK2 (nM)	CI ₅₀ de JAK3 (nM)
1	740	450	<0,30
2	>10000	3100	0,38
3	1900	570	<0,30
4	7000	2600	0,53
6	1100	600	0,42
9	2400	430	<0,30
10	1900	250	<0,30
11	9500	1900	0,49
12	780	500	<0,30
13	5200	2000	0,34
14	3200	590	<0,30
17	860	170	<0,30
19	1000	280	0,51
30	3200	1400	0,48
31	7700	3000	0,71
32	>10000	3000	0,72
33	3600	1400	0,60
34	2400	970	<0,30
37	4400	2400	<0,30
38	5800	2500	0,67
39	>10000	4800	0,83
43	>10000	9100	0,93
45	1600	440	0,34
48	2400	710	<0,30
49	3400	980	<0,30
50	3800	920	0,62
51	3000	380	0,61
52	890	480	<0,30
53	3900	990	<0,30
54	6900	2100	0,45
55	>1000	260	<0,30
57	3500	880	0,57
59	1500	430	<0,30
Ejemplo comparativo 1	1200	450	250
Ejemplo comparativo 2	2200	540	350
Ejemplo comparativo 3	2900	1600	460

Ejemplo de prueba 2 Prueba con respecto al crecimiento de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC)

10

Se midió la actividad del compuesto de la presente invención para inhibir la reacción de crecimiento dependiente de IL-2 de las PBMC humanas, causada por JAK3 (Arthritis Rheum. 2010; 62(8): 2283-93).

15

Con un medio que contenía 10 µg/ml de PHA-M (Sigma) (que es RPMI-1640 (Sigma) que contiene un 10 % de suero humano tipo AB (MP Biomedicals)), se cultivaron PBMC humanas (C.T.L.) (densidad celular: 1 x 10⁶ células/ ml) a 37 °C en un vaso de cultivos que contenía dióxido de carbono al 5 % durante 3 días. Posteriormente, el cultivo se lavó

- 5 con RPMI-1640 cuatro veces y luego se añadió un medio (RPMI-1640 que contenía un 10 % de suero humano tipo AB) al cultivo resultante para preparar una suspensión celular. Las células (1×10^4 células por pocillo) y el compuesto diluido en serie de la presente invención se añadieron a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos con fondo en U y la mezcla obtenida de este modo se cultivó a 37 °C en un vaso de cultivo que contenía dióxido de carbono al 5 % durante 30 minutos. Después de la finalización del cultivo, se añadió IL-2 humana recombinante (Peprotech) al cultivo hasta una concentración final de 2 ng/ml, y la mezcla obtenida se agitó a 37 °C en un vaso de cultivo que contenía dióxido de carbono al 5 % durante 2 días (1×10^4 células/100 µl/cada pocillo). Después de la finalización del cultivo, el resultado se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadieron al resultante 100 µl de Ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo Luminescent (Promega), seguido de agitación. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó durante 10 minutos, y la cantidad de una luminiscencia derivada de las células vivas en cada pocillo se midió después con un lector de microplacas (TECAN). Se calculó la tasa de inhibición del compuesto al crecimiento celular causada por la estimulación con IL-2 y la concentración del compuesto capaz de inhibir el 50 % del crecimiento celular se definió como un valor de CI_{50} (nM). Los datos obtenidos se muestran en la tabla siguiente.
- 10
- 15 Como resultado, se descubrió que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene un efecto inhibitor del crecimiento de PBMC más fuerte que el de cada uno de los compuestos descritos en las Literaturas de Patentes 1 a 3.

[Tabla 9]

N.º de compuesto	CI_{50} de PBMC (nM)
1	216
3	182
6	181
10	136
12	123
14	114
34	82
37	159
48	114
49	122
53	162
54	170
55	34
57	304
59	55
Ejemplo comparativo 1	>3000
Ejemplo comparativo 2	>3000
Ejemplo comparativo 3	>3000

- 20 Ejemplo de ensayo 3 Efecto terapéutico sobre la artritis reumatoide
- Se utilizó artritis inducida por colágeno, que es un modelo experimental de ratón para la artritis reumatoide. Se puntuaron los síntomas clínicos de artritis, las puntuaciones obtenidas se usaron como indicadores y se confirmó la acción del compuesto de la presente invención mediante administración oral. Se administró a ratones DBA/1 macho de seis semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) una solución de 100 µl/cuerpo (emulsión), que se obtuvo mezclando una solución de colágeno de tipo 2 bovino de 4 mg/ml (Collagen Research Center) con un adyuvante completo de Freund (DIFCO) en cantidades iguales, a través de inyección intradérmica dorsal (inmunización inicial). Veintiún días después de la inmunización inicial, se administró a los ratones una solución de 100 µl/cuerpo (emulsión), obtenida mediante la mezcla de una solución de colágeno de tipo 2 bovino de 4 mg/ml (Collagen Research Center) con un adyuvante incompleto de Freund (DIFCO) en cantidades iguales, mediante inyección intradérmica en la base de la cola (refuerzo), para inducir una reacción de artritis. (Arthritis Rheum 2010; 62 (8): 2283-93). Siete días después de la implementación del día del refuerzo (que se define como el Día 0), el compuesto de la presente invención se administró continuamente a los ratones durante 13 días mediante la administración oral dos veces al día. El día 7, Día 9, Día 12, Día 15 y Day19, los síntomas clínicos de la artritis se calificaron mediante observación a simple vista y, luego, se confirmó la acción del compuesto de la presente invención. Se puntuaron los síntomas clínicos para cada extremidad (0: sin cambios, 1: un dedo inflamado, 2: dos o más dedos inflamados, 3: empeine inflamado, 4: todos los dedos inflamados y también la muñeca o el tobillo inflamados), y una puntuación total de las cuatro extremidades se definió como una puntuación para un ratón individual (la puntuación más alta: 16).
- 25
- 30
- 35
- 40 Como resultado, se descubrió que el compuesto de la presente invención mostraba un excelente efecto terapéutico

sobre la artritis reumatoide.

Ejemplo de ensayo 4 Efecto terapéutico sobre la esclerosis múltiple

5 Se usó encefalomiелitis autoinmune experimental, que es un modelo experimental de ratón para la esclerosis múltiple. Se administró a ratones SJL/J macho de ocho semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) una solución mixta (emulsión), obtenida mediante la mezcla de una solución acuosa salina normal (1 mg/ml) de un péptido (Toray Research Center, Inc.) correspondiente a 139-151 residuos de una proteína proteolipídica con un adyuvante completo de Freund (DIFCO) que contiene 4 mg/ml mató a *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra) en cantidades iguales, a través
10 de inyección intradérmica en una cantidad de 100 µl cada uno en dos sitios de la porción dorsal de cada ratón, para inducir encefalomiелitis. Siete días después de la implementación del día de la inmunización (que se define como el Día 0), el compuesto de la presente invención se administró continuamente a los ratones durante 4 semanas mediante la administración oral dos veces al día. El día 0, día 2, día 5 y los días 7 a 35, los síntomas clínicos de la encefalomiелitis se observaron a simple vista y, luego, se confirmó la acción del compuesto de la presente invención. Los síntomas clínicos observados se puntuaron (0: sin síntomas, 1: cola debilitada, 1,5: ptosis completa de la cola, 2: ataxia, 3:
15 parálisis leve de las extremidades posteriores, 3,5: parálisis leve de las extremidades posteriores, 4. parálisis completa de las extremidades posteriores, 4,5: parálisis de las cuatro extremidades, agonizando, 5: muerte).

20 Como resultado, se descubrió que el compuesto de la presente invención mostraba un excelente efecto terapéutico sobre la esclerosis múltiple.

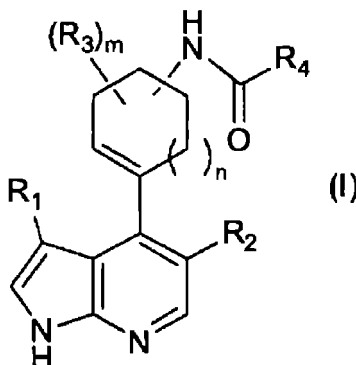
Ejemplo de ensayo 5 Evaluación de la capacidad de absorción oral

25 El compuesto de la presente invención se suspendió o disolvió en HPMC al 0,5 % y la suspensión o solución obtenida se administró a ratones BALB/cA mediante administración oral. 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la finalización de la administración oral, se extrajo sangre del fondo de los ojos de cada ratón, para obtener plasma. La concentración del compuesto en el plasma obtenido se midió por LCMS y luego se evaluó la capacidad de absorción oral.

30 Como resultado, se descubrió que, tras finalizar la administración oral, el compuesto de la presente invención estaba presente en una concentración suficiente en el plasma y el compuesto mostraba buena capacidad de absorción oral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



5

en el que

10 R₁ representa un grupo cicloalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

15 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -OC(=O)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c;

20 R₃ representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un grupo alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b o un grupo alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b;

25 R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros; R_c representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo imino, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino o mono(alquil C₁-C₆)amino;

30 R_x, R_y y R_z, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros;

m representa un número entero de 0 a 3; y

n representa un número entero de 0 a 2.

35 2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un grupo con el que el grupo cicloalquilo C₄-C₁₀, grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ o grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros, que está representado por R₁, está opcionalmente sustituido es R_a, y el R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo N-óxido, -C(=O)R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), -C(=O)SR_x, -C(=S)OR_x, -C(=O)ON(R_x)(R_y), -N(R_x)(R_y), -NR_xC(=O)R_y, -NR_xS(=O)₂R_y, -NR_xC(=O)OR_y, -NR_xC(=O)N(R_y)(R_z), -NR_xS(=O)₂N(R_y)(R_z), -N(R_x)-OR_y, =NR_x, =N-OR_x, -OC(=O)R_x, -OC(=S)R_x, -OC(=O)OR_x, -OC(=O)N(R_x)(R_y), -OC(=S)OR_x, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -S(=O)₂OR_x, -S(=O)₂N(R_x)(R_y), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R_b, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_c, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con R_c o un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_c.

50 3. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R₁ representa un grupo cicloalquenilo C₅-C₇ opcionalmente sustituido con R_a, un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con R_a o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_a que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁

representa un grupo ciclopentenilo opcionalmente sustituido con R_a , grupo ciclohexenilo, grupo fenilo, grupo furanilo, grupo 1H-pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo piridilo, grupo dihidropiraniilo, grupo dihidrofuranilo o grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo.

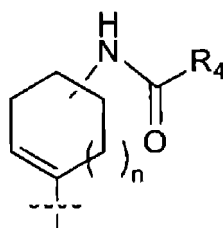
5
5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R_1 representa un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo fenilo, un grupo furanilo, un grupo 1H-pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo dihidropiraniilo, un grupo dihidrofuranilo o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo N-óxido, un grupo formilo, un grupo alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino, un grupo alcoxi C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros.

15
6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 representa un grupo ciclopentenilo; un grupo ciclohexenilo; un grupo fenilo; un grupo furanilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino; un grupo 1H-pirazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 ; un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y un grupo alcoxi C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo dihidropiraniilo; un grupo dihidrofuranilo; o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C_1-C_6 .

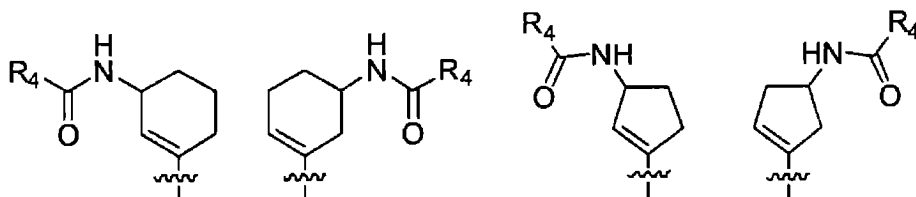
30
7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b , un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R_b o un grupo heterocíclico insaturado de 4 a 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido con R_c que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

35
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C_1-C_6)carbamoilo o mono(alquilo C_1-C_6)carbamoilo; un grupo alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo di(alquilo C_1-C_6)amino o mono(alquilo C_1-C_6)amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C_1-C_6 ; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 .

45
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que m representa 0, n representa 0 o 1, R_4 representa un grupo alqueno C_2-C_6 y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:



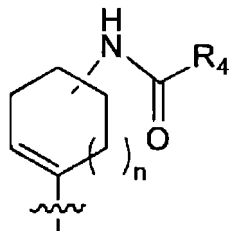
50 es una cualquiera de las siguientes estructuras:



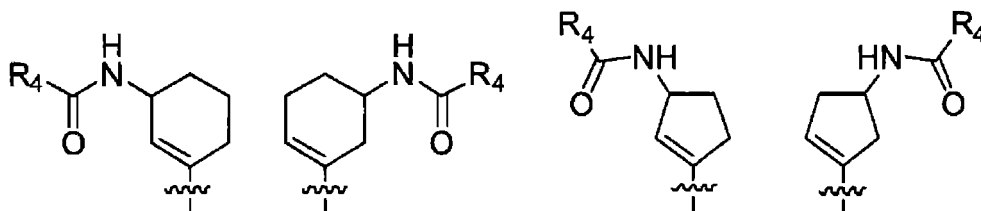
10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

- 5 R_1 representa un grupo ciclopentenilo; un grupo ciclohexenilo; un grupo fenilo; un grupo furanilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo formilo y un grupo alquilo C_{1-C_6} que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo di(alquilo C_{1-C_6})amino o mono(alquilo C_{1-C_6})amino; un grupo 1H-pirazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-C_6} y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo tiazolilo; un grupo oxazolilo; un grupo isoxazolilo; un grupo 1,3,4-tiadiazolilo; un grupo 1,2,4-oxadiazolilo; un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-C_6} ; un grupo piridilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo N-óxido, un grupo alquilo C_{1-C_6} , que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y un grupo alcoxi C_{1-C_6} que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
- 10 un grupo dihidropirranilo; un grupo dihidrofuranilo; o un grupo 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C_{1-C_6} , R_2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo ciano; un grupo (alcoxi C_{1-C_6})carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo di(alquilo C_{1-C_6})carbamoilo o mono(alquilo C_{1-C_6})carbamoilo; un grupo alquilo C_{1-C_6} , que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-C_6} , un grupo di(alquilo C_{1-C_6})amino o mono(alquilo C_{1-C_6})amino y un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros; un grupo alcoxi C_{1-C_6} ; o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-C_6} , m representa 0, n representa 0 o 1, R_4 representa un grupo alquenoilo C_{2-C_6} y, en la fórmula (I), la siguiente estructura:

25



es una cualquiera de las siguientes estructuras:



30

11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto es cualquiera de los compuestos representados por los siguientes (1) a (11):

35

- (1) N-(3-(3-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (2) N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (3) N-(3-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (4) N-(3-(3-(furan-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (5) N-(3-(3-(4-(hidroximetil)furan-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- 40 (6) N-(3-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (7) N-(3-(3-(oxazol-5-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
- (8) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,

- (9) (S)-N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida,
(10) N-(3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)ciclopent-3-en-1-il)acrilamida y
(11) (S)-N-(3-(3-(isoxazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida.

- 5 12. Un inhibidor de JAK3 que comprende, como principio activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uracilo o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 10 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada JAK3 seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmune, enfermedad alérgica, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, dermatitis de contacto, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad infecciosa viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante, neoplasia maligna hematológica y otros tumores malignos.
- 15 15. Un agente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, que comprende, como principio activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento.
- 25 17. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada JAK3, que se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad autoinmune, enfermedad alérgica, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, dermatitis de contacto, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad infecciosa viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), rechazo de trasplante, neoplasia maligna hematológica y otros tumores malignos.
- 30 18. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.