

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 052**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 17191163 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3290421**

54 Título: **Combinación de derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina con uno o más agentes adicionales como inhibidores de janus cinasas (JAK)**

30 Prioridad:

22.02.2013 US 201361767947 P

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

17.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW FRANK;
FENWICK, ASHLEY EDWARD;
FLANAGAN, MARK EDWARD;
GONZALES, ANDREA;
JOHNSON, TIMOTHY ALLAN;
KAILA, NEELU;
MITTON-FRY, MARK J.;
STROHBACH, JOSEPH WALTER;
TENBRINK, RUTH E.;
TRZUPEK, JOHN DAVID;
UNWALLA, RAYOMAND JAL;
VAZQUEZ, MICHAEL L. y
PARIKH, MIHIR, D.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 713 052 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

Combinación de derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina con uno o más agentes adicionales como inhibidores de janus cinasas (JAK)

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina y análogos farmacéuticamente activos. Dichos compuestos son útiles para inhibir a las janus cinasas (JAK). La invención también se refiere a composiciones que comprenden procedimientos para producir dichos compuestos y a procedimientos para tratar y prevenir afecciones mediadas por JAK.

Antecedentes de la invención

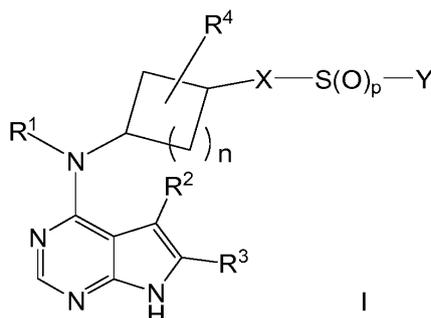
- 10 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de estos específicos en las proteínas, clasificadas ampliamente entre las tirosina y las serina/treonina cinasas. Una actividad de cinasa inadecuada, que surja a causa de una mutación, sobreexpresión o regulación inadecuada, desregulación, así como de la sobre o subexpresión de factores de crecimiento o citocinas, se ha vinculado con muchas enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer. Una actividad de cinasa inadecuada desencadena una serie de respuestas biológicas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación, la supervivencia, la apoptosis y la mitogénesis celular, el control del ciclo celular y la movilidad celular implicada den las enfermedades anteriormente mencionadas y otras relacionadas.

- 20 Por lo tanto, las proteínas cinasas han surgido como una clase importante de enzimas como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia de proteína tirosina cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) desempeñan un papel crucial en la señalización de las citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka y col. Genome Biology 2004, 5, 253)). Tras unirse a sus receptores, las citocinas activan a JAK, que posteriormente fosforila el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, de manera destacable, miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que en última instancia, dan lugar a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan a la familia de JAK. Estas citocinas incluyen la familia del IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), familia C gamma (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), familia de IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia monocatenaria (EPO, GH, PRL, TPO), tirosina cinasas receptoras (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteína G (AT1).

- 35 Sigue habiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban de manera eficaz y selectiva a las enzimas JAK, y en particular, a JAK1 frente a JAK2. JAK1 es un miembro de la familia de proteínas cinasa Janus, que está formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1 se expresa a distintos niveles en todos los tejidos. Muchos receptores de citocinas señalizan a través de pares de JAK cinasas en las siguientes combinaciones: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 o JAK2/JAK2. JAK1 es la JAK cinasa más frecuentemente emparejada en este contexto y es necesaria para la señalización a través de receptores de citocinas y comunes (IL-2R γ), la familia de receptores de IL-6, las familias de receptores de tipo I, II e III y la familia de receptores de IL-10. Los estudios en animales han demostrado que JAK1 es necesaria para el desarrollo, la función y la homeostasia del sistema inmunitario. La modulación de la actividad inmunitaria mediante la inhibición de la actividad de JAK1 cinasa puede resultar útil para el tratamiento de diversos trastornos inmunitarios (Murray, P.J.J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., y col., Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J., y col., Cell, 109, (supl.) S121-S131 (2002)) a la vez que se evita la señalización de eritropoyetina (EPO) y trombopoyetina (TPO) dependiente de JAK2 (Neubauer H., y col., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., y col., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuesto de fórmula I que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heterocerca) C₁-C₆, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificado C₁-C₆)heterocerca, (alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)carbonizo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)amino-carbonilamino, o (alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo, arilo y alquilarilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆; X se selecciona entre --NH-- y --CR_aR_b--, en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heterocerca) C₁-C₆, o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende --(CR_cR_d)--_n, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, CF₃, hidroxilo, CONH₂ o SO₂CH₃; Y es -A-R⁵, en el que A es un enlace, --(CH₂)_k-- o --(CD₂)_k-- y R⁵ es alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o --NR_aR_b, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CONH₂ y SO₂CH₃, en el que (a) R y R_b, son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c, o (b) R_a' y R_b' juntos forman una cadena que comprende --(CR_c'R_d')--_n, en el que R_c' y R_d' son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f o --S(O)_pR_e; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; j es 2, 3, 4 o 5; k es 1, 2; 3 o 4; p es 0, 1 o 2; y, n es 1 o 2.

En otros aspectos, también se desvelan:

composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I; procedimientos para tratar afecciones o trastornos que incluyen miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, lupus, nefritis, psoriasis, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo de trasplantes, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda o caquexia, mediante la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

procedimientos para tratar afecciones o trastornos incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, escleroderma, lupus, prurito, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades inflamatorias en caballos, incluyendo hipersensibilidad a las picaduras, eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mediante la administración a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y,

procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención. La presente invención se entenderá mejor a partir de la descripción adjunta que se proporciona únicamente a modo de ejemplo. La presente invención se refiere a una clase de derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de JAK y en particular de JAK1. Aunque la presente invención no está limitada en este sentido, se obtendrá una perspectiva de diversos aspectos de la invención a través de la siguiente descripción y los ejemplos.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo saturado, acíclico de la fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El contenido de átomos de carbono de alquilo y otros restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono,

inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

El término "hidroxi," como se usa en el presente documento, significa un radical OH. El término "heterocíclico" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir no aromático) que puede unirse a través de un átomo de nitrógeno del anillo (cuando el heterociclo se une a un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Los ejemplos específicos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

5 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico, aromático que puede unirse a través de un átomo de carbono. De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, toluilo, xililo, trimetilfenilo y naftilo. Los ejemplos de sustituyentes arilo incluyen alquilo, hidroxilo, halo, nitrilo, alcoxi, trifluorometilo, carboxamido, SO₂Me, bencilo y bencilo sustituido.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (cuando el heterociclo se une a un átomo de carbono). De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Los ejemplos específicos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El término "cicloalquilo" significa hidrocarburo saturado, monocíclico de la fórmula C_nH_{2n-1}. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

25 El término "mamífero" se refiere un ser humano, ganado o animales de compañía.

La expresión "animal de compañía" o "animales de compañía" se refiere a animales mantenidos como mascotas o animales domésticos. Los ejemplos de animales de compañía incluyen perros, gatos y roedores, que incluyen hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y pájaros.

30 El término "ganado" se refiere a los animales criados o criados en un entorno agrícola para fabricar productos como alimentos o fibra, o para su trabajo. En algunas realizaciones, el ganado es apto para el consumo de los mamíferos, por ejemplo de los seres humanos. Ejemplos de animales de ganado incluyen vacas, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos y conejos, así como pájaros, tales como aves, patos y pavos.

35 El término "tratando" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad y condición del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento pueden incluir uno o más tratamientos curativos, paliativos y profilácticos. El tratamiento también puede incluir administrar una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias.

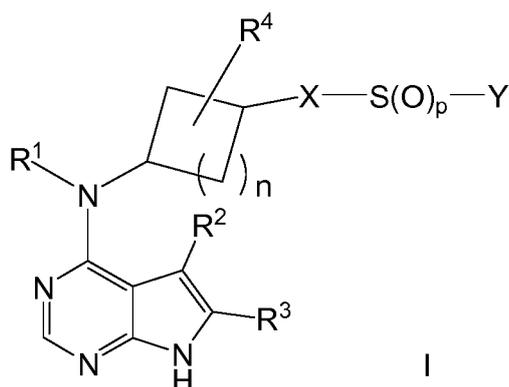
40 La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para prevenir o mejorar la gravedad de, el trastorno, mientras se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas. La expresión "terapéuticamente eficaz" debe entenderse como equivalente a la frase "eficaz para el tratamiento, prevención o mejoría", y ambos pretenden calificar la cantidad de cada agente para su uso en la terapia combinada que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del cáncer, enfermedad cardiovascular, o dolor e inflamación y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas.

45 "Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para uso mamíferos, animales de compañía o animales de ganado.

Si se describe que los sustituyentes están "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

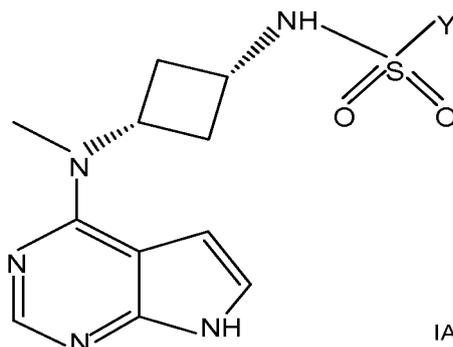
50 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son moduladores selectivos de JAK1 en una forma farmacéuticamente aceptable en combinación útiles para el tratamiento de enfermedades y estados asociados con la desregulación del JAK1. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores de JAK1 y se refiere a procedimientos para tratar y/o prevenir tales enfermedades y afecciones. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I que tiene la estructura:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, perfluoroalquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o modificada (heteroarilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heterocerca) C₁-C₆, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificado C₁-C₆)heterocerca, (alcoxi de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)carbonizo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)amino-carbonilamino, o (alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cadena perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificada, arilo y alquilarilo; X se selecciona entre --NH y --CR_aR_b--, en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, alquilo de cadena lineal o modificada (heteroarilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heterocerca) C₁-C₆, o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende --(CR_cR_d)_j--, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, CF₃, hidroxilo, CONH₂ o SO₂CH₃; Y es -A-R⁵, en el que A es un enlace, --(CH₂)_k-- o --(CD₂)_k-- y R⁵ es un alquilo cadena de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o --NR_aR_b, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CONH₂ y SO₂CH₃, en el que (a) R_a' y R_b' son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c', o (b) R_a' y R_b' juntos forman una cadena que comprende --(CR_c'R_d')_j--, en el que R_c' y R_d' son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f o --S(O)_pR_e; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; j es 2, 3, 4 o 5; k es 1, 2; 3 o 4; p es 0, 1 o 2; y, n es 1 o 2. La invención proporciona un compuesto de fórmula IA que tiene la estructura:

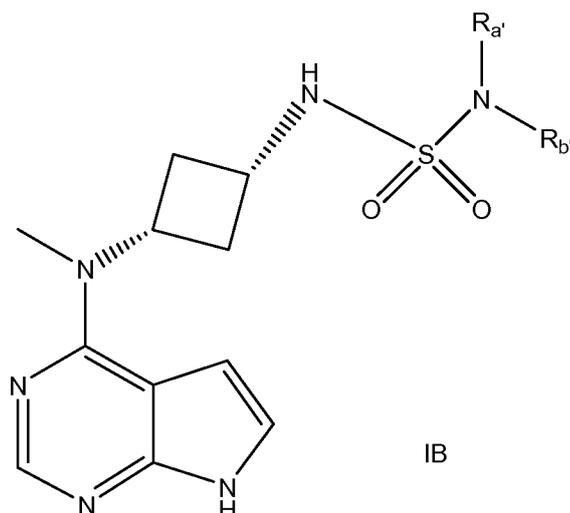


IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es $-A-R^5$, en el que A es un enlace, $-(CH_2)_k-$ o $-(CD_2)_k-$ y R^5 es un alquilo cadena de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o $--NR_aR_b$, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , CN, hidroxilo, CF_3 , $--OR_e$, $--NR_eR_f$, $--S(O)_pR_e$ y cicloalquilo C_3-C_6 , en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, $CONH_2$ y SO_2CH_3 , en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)arilo, heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c , o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende $-(CR_cR_d)_j-$, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF_3 , $CONH_2$, $--OR_e$, $--NR_eR_f$ o $--S(O)_pR_e$; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF_3 y $CONH_2$; j es 2, 3, 4 o 5; k es 1, 2, 3 o 4; y , p es 0, 1 o 2, en una forma farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmune de un mamífero o que son antiinflamatorios.

En una realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula IA en la que A es un enlace y R^5 es un alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o arilo. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula IA en la que A es un enlace o $-(CH_2)_k-$, y R^5 es cicloalquilo C_3-C_6 en el que dicho cicloalquilo C_3-C_6 además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 y CN en el que dicho alquilo y cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, $CONH_2$ y SO_2CH_3 ; en el que k es 1, 2 o 3. En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de fórmula IA en la que A es un enlace o $-(CH_2)_k-$, y R^5 es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , CN, hidroxilo, CF_3 , $--NR_aR_b$, $--OR_e$, $--S(O)_pR_e$ y cicloalquilo C_3-C_6 ; en el que k es 1, 2 o 3.

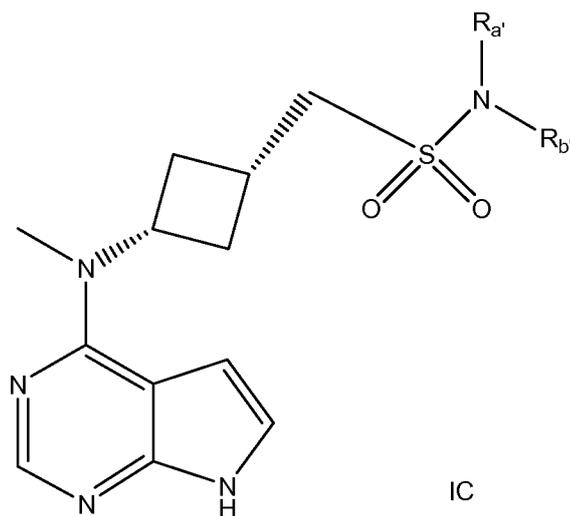
En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula IB que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, alquilarilo de cadena lineal o ramificada (C_1-C_6) , heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c , o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende $-(CR_cR_d)_j-$, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF_3 , $CONH_2$, $--OR_e$, $--NR_eR_f$ o $--S(O)_pR_e$; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en los que

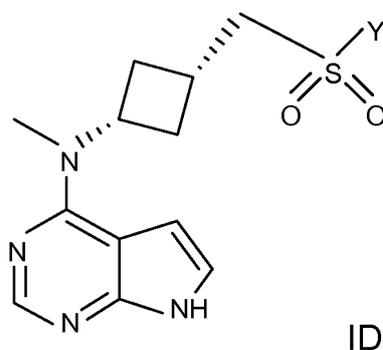
dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; o, (c) R_{a'} y R_{b'} juntos forman una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicha estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --NR_aR_b, --OR_e, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆; j es 2, 3, 4 o 5; y, p es 0, 1 o 2.

En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula IC que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que (a) R_{a'} y R_{b'} son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{c'}, o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende --(CR_cR_d)_j--, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f o --S(O)_pR_e; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; o, (c) R_{a'} y R_{b'} juntos forman una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicha estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --NR_aR_b, --OR_e, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆; j es 2, 3, 4 o 5; y, p es 0, 1 o 2.

En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula ID que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es -AR⁵, en el que A es un enlace o --(CH₂)_k--, y R⁵ es alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente

entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --NR_aR_b, --OR_e, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CONH₂ y SO₂CH₃, en el que (a) R_a' y R_b' son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, alquilo de cadena lineal o modificada (heteroarilo) C₁-C₆, alquilo de cadena lineal o ramificada (heterocerca) C₁-C₆, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c', o (b) R_a' y R_b' juntos forman una cadena que comprende --(CR_cR_d)_j--, en el que R_c' y R_d' son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f o --S(O)_pR_e; en el que R_e y R_f en el que son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; j es 2, 3, 4 o 5; k es 1, 2 o 3; y, p es 0, 1 o 2. En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula ID donde R⁵ es un alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆.

En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula ID en la que A es un enlace o --(CH₂)_k--, y R⁵ es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, CN, hidroxilo, CF₃, --NR_aR_b, --OR_e, --S(O)_pR_e y cicloalquilo C₃-C₆; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF₃ y CONH₂; k es 1, 2 o 3; y, p es 0, 1 o 2. En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto de fórmula I en la que R⁵ es una estructura de anillo insaturado que contiene un total de cinco a once átomos que tienen uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre. En otras realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I en la que R⁵ es furilo, tiofurilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, azetidilo, piperidilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo.

En otra realización, la invención proporciona una combinación con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida;
 2,2,2-trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-etanosulfonamida;
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}propano-1-sulfonamida;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida;
 N-{cis-3-[(butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidín-3-sulfonamida;
 3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidín-1-sulfonamida;
 (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida;
 (3R)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirrolidin-1-sulfonamida;
 (3S)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirrolidin-1-sulfonamida;
 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metano-sulfonamida;
 trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}ciclo-butanosulfonamida;
 cis-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}ciclobutano-sulfonamida;
 (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida;
 (1R,5R)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida;
 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutano-sulfonamida;
 cis-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutanosulfonamida;
 trans-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida;
 diamida N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)sulfúrica;
 3-(2-hidroxipropan-2-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}benceno-sulfonamida;
 diamida N-(ciclopropilmetil)-N'-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil)sulfúrica;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida;
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida;

2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclo-butil}metanosulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}ciclo-butanosulfonamida; N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}propano-1-sulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutano-sulfonamida; y,

o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En otras realizaciones, la invención proporciona una combinación con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

(3R)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}pirrolidin-1-sulfonamida; (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida; diamida N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)sulfúrica; y, 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Las realizaciones particularmente preferidas incluyen 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida, N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida; N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetanosulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutanosulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida; y (3S)-1-[[{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil)sulfonil]pirrolidina-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se desvela un procedimiento para tratar un trastorno o afección relacionada con la desregulación de JAK, en particular de JAK1, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la estructura de fórmula I, IA, IB, IC o ID o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el trastorno o la afección tratada mediante el procedimiento se selecciona entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de Alzheimer, lupus, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo al trasplante, xenotrasplantes, diabetes de tipo I y complicaciones a causa de la diabetes, cáncer, leucemia, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda y caquexia, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día. En otras determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es la cantidad terapéuticamente eficaz entre 0,1 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día. En la práctica del procedimiento, el compuesto de fórmula I se selecciona preferentemente entre N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida, N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetanosulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutanosulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida; y, (3S)-1-[[{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil)sulfonil]pirrolidina-3-carbonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 También se desvela un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado entre dermatitis atópica, eccema, escleroderma, prurito, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades inflamatorias en caballos, incluyendo hipersensibilidad a las picaduras, eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción

recurrente de las vías respiratorias e hipersensibilidad de las vías respiratorias, mediante la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En determinadas realizaciones de la descripción anteriormente mencionada, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día. En otras realizaciones concretas, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es una en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día. De acuerdo con el procedimiento, el mamífero tratado con el compuesto de la invención se selecciona entre animales de compañía, perros y ganado. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse de acuerdo con el procedimiento por vía oral, parenteral o tópica.

10 En la práctica del procedimiento el compuesto de fórmula I se selecciona preferentemente entre N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida; N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetanosulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutanosulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida; y, (3S)-1-[[{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil)sulfonyl]pirrolidin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Se apreciará por los expertos en la materia que el compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID pueden existir como diastereómeros aquirales *cis*- y *trans*-.

25 Se incluyen todos los isómeros dentro del ámbito de los compuestos descritos (por ejemplo, *cis*-, *trans*-, o diastereómeros) de los compuestos descritos en el presente documento solos o así como cualquier mezcla. Todas estas formas, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos en los compuestos descritos. Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros de una manera conocida mediante medios de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar al nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID propiamente dicha. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quiral enantiomérico puro, o mediante cromatografía, por ejemplo por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

35 En el uso terapéutico para el tratamiento de trastornos en un mamífero, un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas puede administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal o intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas a la zona afectada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo, los ojos u oídos. También incluye el suministro transdérmico para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las rutas de administración preferidas son oral y parenteral.

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

50 Se forman sales de bases adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC o ID pueden prepararse, respectivamente, mediante uno o más de los tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID con el ácido o base deseado; (ii) retirando un grupo protector estable de ácido o base de un precursor

adecuado del compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID o apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID a otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuado. Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a no casi ionizada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, *por ejemplo*, mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales o mediante secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesado del compuesto activo en preparaciones, que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen generalmente por los expertos en la materia y por lo tanto se incluyen en la presente invención. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de corta acción, de liberación rápida, de larga acción y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el fin previsto, *es decir*, el control o el tratamiento de trastornos o enfermedades. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

Puede variarse o ajustarse ampliamente la cantidad de componente activo, que es el compuesto de la presente invención, en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación unitaria de la misma dependiendo del modo de administración, de la potencia del compuesto particular y de la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las competencias de los expertos en la materia. En general, la cantidad de componente activo estará en el intervalo de entre un 0,01% y un 99% en peso de la composición.

En general, una cantidad de dosis terapéuticamente eficaz del componente activo se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día. Cabe destacar que las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos de cada sujeto y de la gravedad del trastorno o de las enfermedades que se estén tratando.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en forma de dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis en sí puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones ampliamente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones por un insuflador o mediante aplicación de una serie de gotas en el ojo.

Asimismo, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del límite superior para lograr rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otra parte, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y puede aumentarse progresivamente la dosis diaria durante el transcurso del tratamiento, dependiendo de la situación concreta. Si se desea, también puede dividirse la dosis diaria en múltiples dosis para su administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención se refieren a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles como inhibidores de Janus cinasas (JAK-i). Son útiles como agentes terapéuticos, en relación con el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección seleccionado entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de Alzheimer, lupus, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome del ojo seco, rechazo al trasplante, xenotrasplantes, diabetes de tipo I y complicaciones a causa de la diabetes, cáncer, leucemia, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia y otras indicaciones, donde sería deseable la inmunosupresión/inmunomodulación, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Hay una necesidad considerable de agentes seguros y eficaces para controlar trastornos relacionados con JAK, tales como dermatitis atópica, tanto en seres humanos como en animales. El mercado para el tratamiento de la

dermatitis atópica en animales actualmente está dominado por los corticosteroides, que provocan malestar y efectos secundarios no deseados en los animales, específicamente en animales de compañía, tales como perro. También se usan antihistamínicos, pero son poco eficaces. En la actualidad, se comercializa para la dermatitis atópica una formulación canina de ciclosporina (ATOPICA™), pero es cara y tiene una lenta aparición de la eficacia. Además, existen problemas de tolerancia GI con ATOPICA™. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK con una eficacia selectiva contra JAK1. Se espera que estos compuestos proporcionen una alternativa al uso de esteroides y proporcionen la curación del prurito y la inflamación crónica que podría persistir en la dermatitis atópica o que podría regresar después de la desaparición del agente alérgico o causante, tal como pulgas en la dermatitis alérgica por pulgas.

Los compuestos de la presente invención están en una forma farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de un mamífero o con agentes antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, pero sin limitación, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune™ o Neoral™, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept™, azatioprina (por ejemplo, Imuran™), daclizumab (por ejemplo, Zenapax™), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone™), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Estos agentes pueden administrarse como parte de una forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de la misma ruta de administración u otras diferentes y con un calendario igual o diferente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por los expertos en la materia.

Por consiguiente, se desvelan procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno asociado con JAK en un sujeto, tal como un ser humano o un mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento al sujeto. Los sujetos adecuados que pueden tratarse incluyen animales domésticos o silvestres, animales de compañía, tales como perros, gatos, caballos y similares; ganado, incluyendo vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y similares; primates, por ejemplo, monos, tales como monos rhesus y cinomolgos (también conocidos como monos cangrejeros o de cola larga), tities, tamarinos, chimpancés, macacos y similares; y roedores, tales como ratas, ratones, jerbos, cobayas y similares. En una realización, el compuesto se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las afecciones para las que se contempla que sería terapéuticamente útil la intervención dirigida de la vía de JAK o la modulación de las JAK cinasas, en particular de JAK1, incluyen artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, cánceres o tumores, diabetes, determinadas enfermedades, trastornos o afecciones oculares, inflamación, inflamaciones, alergias o afecciones intestinales, enfermedades neurodegenerativas, psoriasis y rechazo de trasplantes. Las afecciones que podrían beneficiarse de la inhibición selectiva de JAK1 se describen con más detalle a continuación.

Por consiguiente, el compuesto de fórmula I, IA, IB, IC o ID o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas del mismo, pueden usarse para tratar una serie de afecciones o enfermedades tales como las siguientes:

Artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica;

Enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluyendo aquellos denominados trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo de célula, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, aquellas en la que está implicado un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en células O (humorales) o en linfocitos T, incluyendo el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de aparición juvenil o tiroiditis;

Cánceres o tumores, incluyendo cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor mastocítico y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas, incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos;

Diabetes, incluyendo diabetes de tipo I o complicaciones a causa de la diabetes;

Enfermedades, trastornos o afecciones oculares, incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica o neovascularización ocular;

Inflamaciones, alergias o afecciones intestinales, incluyendo enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica o mastocitosis;
 Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, golpe, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión por isquemia/reperfusión en un accidente cerebrovascular, isquemia del miocardio, isquemia renal, ataques cardíacos, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia orgánica o agregación plaquetaria;
 Enfermedades, afecciones o trastornos cutáneos, incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, escleroderma, prurito u otras afecciones pruríticas;
 Reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos (incluyendo enfermedades alérgicas en caballos, tales como hipersensibilidad a picaduras), eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
 Asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica o inveterada, asma tardía, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca o asma por polvo;
 Rechazo de trasplantes, incluyendo el rechazo de trasplante de islotes pancreáticos, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante de órganos y células, tal como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblastos, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea o un xenotrasplante; y
 Otra realización proporciona un procedimiento para inhibir de manera selectiva una enzima JAK1, que incluye poner en contacto la enzima JAK con una cantidad no terapéutica o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos enseñados en el presente documento. Dichos procedimientos pueden efectuarse *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de exploración para determinar la eficacia de los uno o más compuestos contra una enzima seleccionada a diversas cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más compuestos puede implicar el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección descrita o la profilaxis del rechazo del trasplante de órganos en el animal en el que se produce el contacto. También puede determinarse o medirse el efecto de los uno o más compuestos en la enzima JAK y/o el animal hospedador. Los procedimientos para determinar la actividad de JAK incluyen aquellos descritos en los ejemplos, así como aquellos desvelados en los documentos WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 y WO2007/012953.

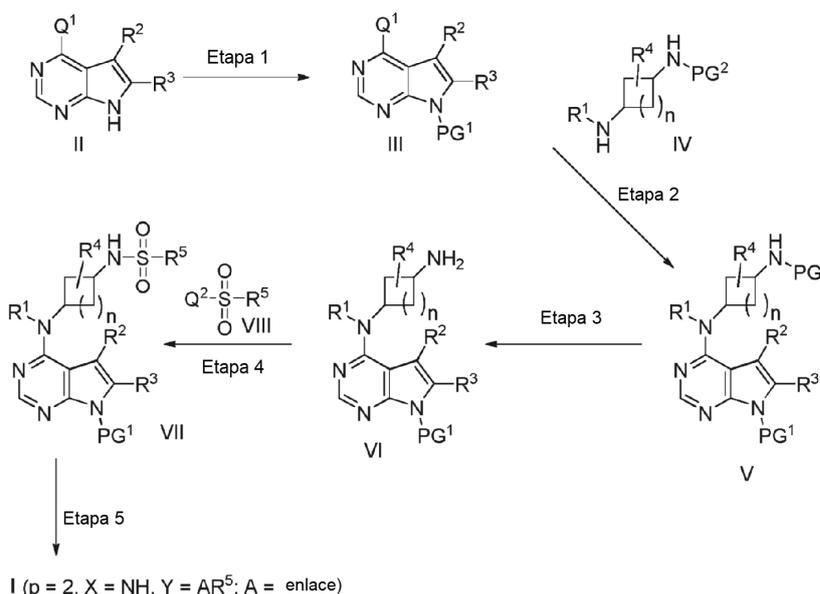
Síntesis química

Los siguientes esquemas y descripciones escritas proporcionan detalles generales con respecto a la preparación de los compuestos de la invención.

35 SULFONAMIDAS

Los compuestos de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, y A es un enlace, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 1**.

Esquema 1



5 Será evidente para los expertos en la materia que los grupos funcionales sensibles (PG) pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de la invención. La protección y la desprotección puede conseguirse mediante procedimientos convencionales, como se ha descrito, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), y referencias en el mismo. Por lo tanto, en el **Esquema 1, Etapa 1**, un compuesto de fórmula II, en la que Q¹ es halógeno, se trata con un agente de protección para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que PG¹ es un grupo protector alquilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo, o preferentemente para-toluenosulfonilo ("tosilo"). El grupo protector puede instalarse por reacción del compuesto de fórmula II con un cloruro de arilsulfonilo, preferentemente cloruro de tosilo, en presencia de una base, tal como una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, tal como acetona. La reacción se ejecuta típicamente a 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C (temperatura ambiente). Como alternativa, pueden usarse bases, tales como hidruro sódico y terc-butóxido potásico, empleando un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. Se conocen varios compuestos de fórmula II en la bibliografía y se han preparado por los procedimientos anteriores. Por ejemplo, la síntesis de compuesto de fórmula II, en la que Q¹ es Cl y R² y R³ son hidrógeno se han indicado previamente, por ejemplo en el documento WO 2007 012953.

15 En el **Esquema 1, Etapa 2**, el compuesto protegido de fórmula III se combina con 1-2 equivalentes de una amina de fórmula IV en presencia de 1-3 equivalentes de una base y un disolvente prótico para proporcionar un compuesto de fórmula V. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropilamina y carbonato potásico, mientras que los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, alcohol diisopropílico y agua o mezclas de los mismos. La reacción se ejecuta típicamente de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente a aproximadamente 75 °C. Se observará que la amina de fórmula IV contiene un segundo grupo amino que está protegido con un grupo protector PG² que puede retirarse en condiciones que no conducen a la pérdida de PG¹. Los grupos protectores adecuados PG² incluyen t-butoxicarbonilo ("Boc") y ("Cbz"), preferentemente benciloxicarbonilo.

20 En el **Esquema 1, Etapa 3**, el grupo protector PG² se retira a partir del compuesto de fórmula V en condiciones que no conducen a la pérdida de PG¹ para dar una amina primaria (o una sal de la misma) de fórmula VI. Cuando PG² es benciloxicarbonilo, el grupo protector de benciloxicarbonilo puede retirarse por hidrogenólisis en el que el compuesto de fórmula V se expone a hidrógeno o a un reactivo de transferencia de hidrógeno tal como ciclohexeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como hidróxido de paladio usando un disolvente tal como metanol, ácido acético o, preferentemente, etanol. Como alternativa, cuando PG² es benciloxicarbonilo, el grupo protector de benciloxicarbonilo puede retirarse mediante tratamiento del compuesto de fórmula V con una solución de bromuro de hidrógeno (aproximadamente 6 equivalentes) en ácido acético opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente menos de 20 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente menos de 25 °C. Se prefiere este último procedimiento de desprotección en el que n es 1, R², R³ y R⁴ son hidrógeno, R¹ es metilo, PG¹ es tosilo y PG² es benciloxicarbonilo y proporciona la amina de fórmula VI como la sal de dibromhidrato. Cuando PG² es t-butoxicarbonilo, el grupo protector t-butoxicarbonilo puede retirarse por tratamiento con un exceso de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano o 1,4-dioxano.

25 En el **Esquema 1, Etapa 4**, la amina primaria de fórmula VI (o una sal de la misma) se convierte a un derivado de sulfonamida de fórmula VII por tratamiento con un derivado de ácido sulfónico activado de fórmula VIII, en la que Q² es halógeno, O-alquilo o O-arilo en presencia de una base. Más comúnmente, VIII es un derivado de cloruro de sulfonilo en el que Q² es Cl. Muchos cloruros de sulfonilo pueden obtenerse a partir de fuentes disponibles en el mercado. Asimismo, existen varios procedimientos para la preparación de cloruros de sulfonilo, que son bien conocidos por los expertos en la materia y han sido descritos en textos tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). Normalmente, la amina de fórmula VI se trata con un derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula VIII en la que Q² es Cl en presencia de al menos un equivalente de una base tal como trietilamina o diisopropilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Cuando se usa una forma de sal de la amina, se usa un equivalente de base adicional para cada equivalente de ácido que forma la sal. Por ejemplo, usando una sal de dibromhidrato, se usan dos equivalentes extra de base. La reacción puede ejecutarse de aproximadamente menos de 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C y después dejándola calentar a aproximadamente 23 °C (temperatura ambiente).

30 Finalmente, en el **Esquema 1, Etapa 5**, el derivado de sulfonamida de fórmula VII se desprotege para proporcionar un compuesto de fórmula 1, en los que p es 2, X es NH, Y es AR⁵ y A es un enlace. Típicamente se emplean dos procedimientos, cuya elección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. El primer procedimiento implica la exposición del compuesto de fórmula VII a un exceso (aproximadamente 4 equivalentes) de una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico. La reacción se ejecuta en una mezcla disolvente que contiene agua y un alcohol, tal como metanol o etanol. También puede ejecutarse en una mezcla de agua y tetrahidrofurano, y, opcionalmente un alcohol, tal como metanol o etanol. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 100 °C, típicamente aproximadamente 60 °C. El segundo procedimiento, que se prefiere en casos donde hay una funcionalidad sensible al hidróxido, tal como nitrilo presente en la molécula, implica la reacción del compuesto de fórmula VII con un exceso de fluoruro de tetrabutilamonio (4-25 equivalentes) en un disolvente, tal como 1,2-dimetoxietano o, preferentemente tetrahidrofurano. La desprotección se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente

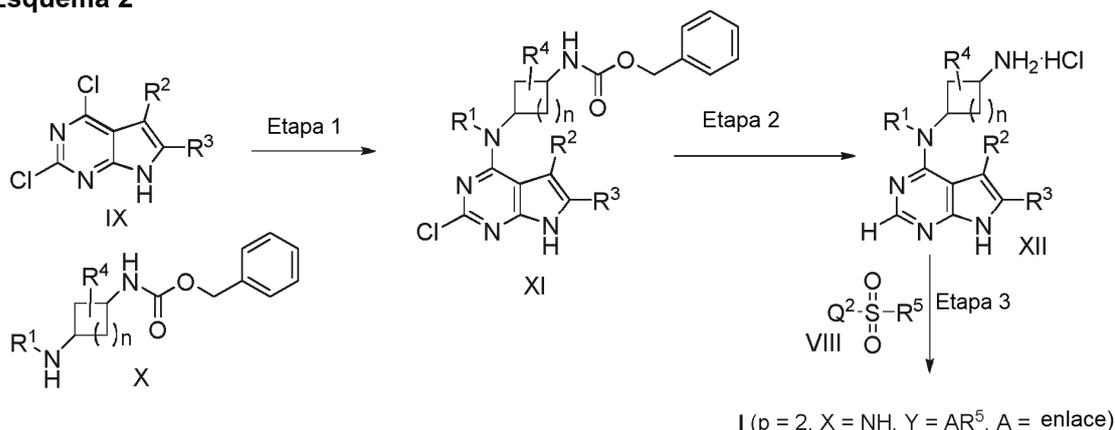
60 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

Los compuestos de fórmula II, en la que Q¹ es halógeno, están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía química. Por ejemplo, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, en la que Q¹ es Cl y R² y R³ son los dos hidrógeno, es un compuesto fácilmente disponible en el mercado.

- 5 Los compuestos de fórmula IV se conocen en la bibliografía química o pueden prepararse por reacciones químicas convencionales conocidas para un experto en la materia.

Un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de la invención en la que p 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace, se muestra en el **Esquema 2**.

Esquema 2



- 10 En el **Esquema 2, Etapa 1**, un compuesto de fórmula IX se combina con un derivado de benciloxicarbamato de fórmula X en presencia de una base (1-5 equivalentes) para proporcionar un derivado de benciloxicarbamato de fórmula XI. La reacción se realiza en un disolvente tal como agua o un alcohol, tal como etanol, opcionalmente con la adición de un codisolvente miscible, tal como tetrahidrofurano. Las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiltilamina. La reacción se ejecuta de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 100 °C. Cuando n es 1, R², R³ y R⁴ son hidrógeno, y R¹ es metilo, las condiciones preferidas son ejecutar la reacción en agua, usando carbonato potásico (3 equivalentes) como base, empezando la reacción a aproximadamente 23 °C y después calentando a aproximadamente 95 °C.

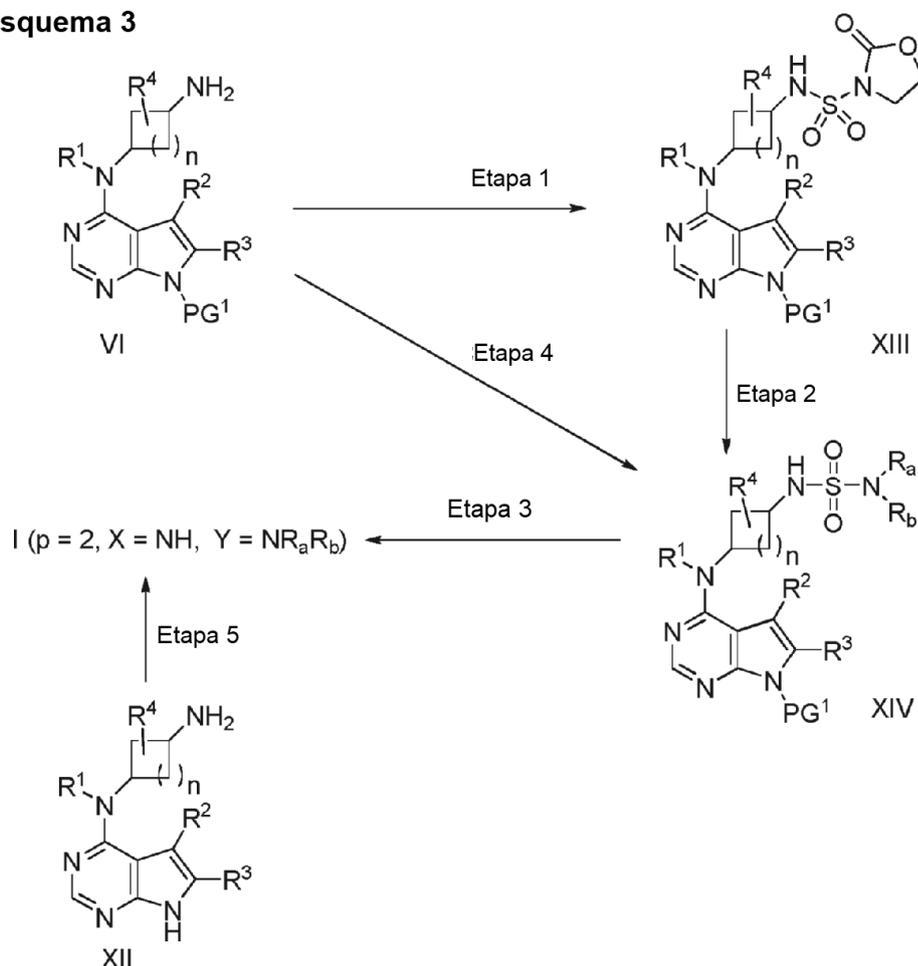
- 15 En el **Esquema 2, Etapa 2**, el derivado de benciloxicarbamato de fórmula XI se desprotege por exposición a hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno, tal como ciclohexeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como hidróxido de paladio. Al mismo tiempo, en las condiciones de desprotección, el átomo de cloro en la posición 2 del anillo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se reemplaza por hidrógeno para proporcionar una sal de hidrocloreto de amina de fórmula XII. La reacción se ejecuta en un disolvente, tal como metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C. Cuando R², R³ y R⁴ son hidrógeno, y R¹ es metilo, las condiciones preferidas son ejecutar la reacción en etanol a aproximadamente 78 °C usando hidróxido de paladio como catalizador, y ciclohexeno (aproximadamente 20 equivalentes) como un reactivo de transferencia de hidrógeno.

- 20 Finalmente, en el **Esquema 2, Etapa 3**, el clorhidrato de amina de fórmula XII se convierte a una sulfonamida de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace por reacción con un derivado de ácido sulfónico activado de fórmula VIII, en la que Q² es halógeno, O-alquilo o O-arilo en presencia de al menos dos equivalentes de una base. Más comúnmente, VIII es un derivado de cloruro de sulfonilo en el que Q² es Cl. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiltilamina y carbonato potásico. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida, y una mezcla de tetrahidrofurano y agua. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente de menos de 20 °C a aproximadamente 50 °C preferentemente a aproximadamente 23 °C. Como alternativa, el clorhidrato de amina de fórmula XII se trata primero con aproximadamente 2 equivalentes de trimetilclorosilano en presencia de aproximadamente 2-3 equivalentes de una base tal como bis(dimetilsilil)amida de litio o bis(dimetilsilil)amida de sodio en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano. Luego, después de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,2 equivalentes del cloruro de sulfonilo de fórmula VIII, Q² es Cl se añade para proporcionar, después del tratamiento, la sulfonamida de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, Y es AR⁵, A es un enlace. La reacción puede ejecutarse a una temperatura de aproximadamente de menos de 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

Los compuestos de fórmula IX, están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía química. Por ejemplo, 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, en la que R² y R³ son los dos hidrógeno, está disponible en el mercado. Su síntesis se describe en la Publicación Internacional PCT n.º WO2007/012953.

SULFAMIDAS

Los compuestos de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, e Y es NR_aR_b , pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 3**.

Esquema 3

5 En el **Esquema 3, Etapa 1**, una amina de fórmula VI (o sal de la misma), en la que PG^1 es un grupo protector alquilsulfonilo tal como bencenosulfonilo, o preferentemente tosilo, se convierte a un derivado de oxazolidinona de fórmula XIII. En primer lugar, una solución de N-clorosulfonilisocianato (1 equivalente) se añade lentamente a una solución de 2-bromoetanol (1 equivalente) a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 10°C , preferentemente a aproximadamente 0°C . Posteriormente, después de 0,5 a 2 horas, una solución de la amina de fórmula VI (1 equivalente) y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina (aproximadamente 3 equivalentes, más un equivalente para cada mol de ácido que forma una sal) se añade lentamente y la reacción se deja calentar a aproximadamente 23°C durante un período de aproximadamente 10 a 24 horas. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen cloroformo o preferentemente diclorometano.

15 En el **Esquema 3, Etapa 2**, el derivado de oxazolidinona de fórmula XIII se hace reaccionar con 1-3 equivalentes de una amina de la fórmula HNR_aR_b , en presencia de una base (2-5 equivalentes), para proporcionar un derivado de sulfamida de fórmula XIV. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo preferentemente calentando de aproximadamente 90°C a aproximadamente 150°C en un recipiente de presión usando un disolvente adecuado, tal como una N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

20 En el **Esquema 3, Etapa 3**, el compuesto de fórmula XIV se desprotege, retirando el grupo protector alquilsulfonilo PG^1 para proporcionar un derivado de sulfamida de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, e Y es NR_aR_b . La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. De nuevo, la elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. Como alternativa, las sulfamidas de la fórmula XIV pueden obtenerse directamente a partir de una amina de fórmula VI (o una sal de la misma). Por lo tanto, en el **Esquema 3, Etapa 4**, la amina de fórmula VI (o sal de la misma) se trata con un cloruro de sulfamoilo de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina como se describe para el **Esquema 1, Etapa 4**. A su vez, pueden

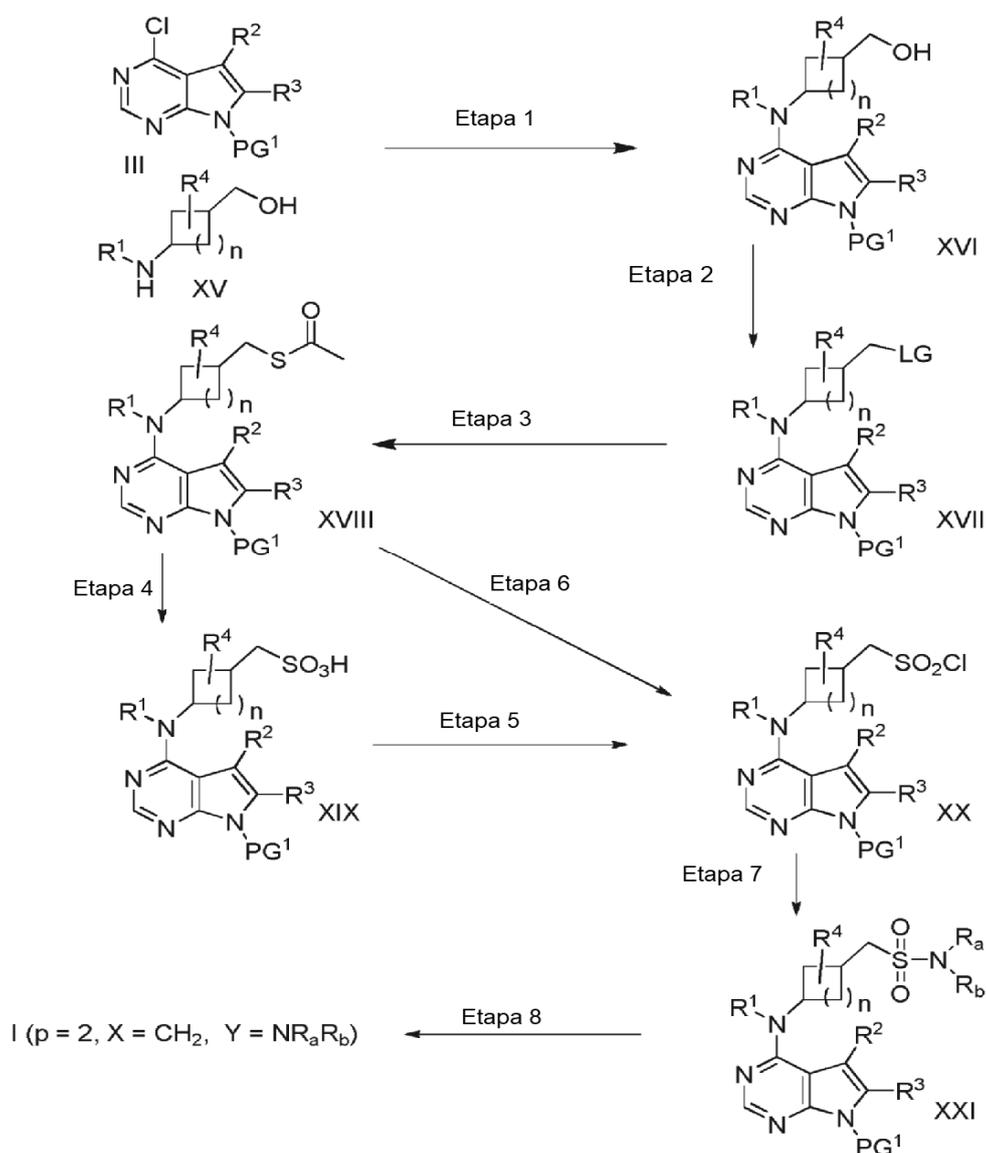
prepararse cloruros de sulfamoilo de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, a partir de aminas de la fórmula HNR_aR_b de acuerdo con los procedimientos revisados por W. R. Bowman y R. J. Marmon en "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Volume 2", Pergamon (1995).

5 Los compuestos de fórmula I, en los que p es 2, X es NH, e Y es NR_aR_b también pueden obtenerse directamente a partir de una amina de fórmula XII (o una sal de la misma). Por lo tanto, en el **Esquema 3, Etapa 5**, la amina de fórmula XII (o una sal de la misma) se trata con un cloruro de sulfamoilo de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ y una base, tal como trietilamina o diisopropiltilamina como se describe para el **Esquema 1, Etapa 4**. Las aminas de fórmula XII se obtienen como se describen por el **Esquema 2**. Las aminas de fórmula XII (o sales de las mismas) pueden obtenerse mediante la retirada del grupo protector arilsulfonilo PG^1 a partir de un compuesto de la fórmula VI (véase el Esquema 1). La desprotección puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

SULFONAMIDAS INVERSAS

15 Los compuestos de fórmula I, en los que p es 2, X es CH_2 , e Y es NR_aR_b , pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 4**.

Esquema 4



5 En el **Esquema 4, Etapa 1**, un compuesto de fórmula III (véase el **Esquema 1**), se combina con un aminoalcohol de fórmula XV en presencia de una base y un disolvente polar para proporcionar un compuesto de fórmula XVI. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina mientras que los disolventes adecuados incluyen metanol, alcohol diisopropílico y acetona. La reacción se ejecuta típicamente de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 70 °C. Preferentemente, se añade una cantidad catalítica (aproximadamente 1 % molar) de yoduro potásico a la reacción.

10 En el **Esquema 4, Etapa 2**, el compuesto de fórmula XVI se convierte a un compuesto de fórmula XVII, en el que LG es un grupo saliente, tal como bromo, yodo, metanosulfonato o, preferentemente, para-toluenosulfonato. Los procedimientos para instalar tales grupos salientes son bien conocidos por los expertos en la materia y se han descrito en textos, tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). En el caso en el que LG es para-toluenosulfonato, el compuesto de fórmula XVI se trata con cloruro de para-toluenosulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. La reacción se ejecuta a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente comenzando a aproximadamente 0 °C y permitiendo que la reacción se caliente a aproximadamente 23 °C.

15 En el **Esquema 4, Etapa 3**, el compuesto de fórmula XVII se combina con una sal de ácido tioacético, preferentemente tioacetato potásico para producir un derivado tioéster de fórmula XVIII. La reacción se realiza en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidina, a una temperatura de aproximadamente 23 °C a aproximadamente 80 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C.

20 En el **Esquema 4, Etapa 4**, el derivado tioéster de fórmula XVIII se convierte a un derivado de ácido sulfónico de fórmula XIX por reacción con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, típicamente al 30 % por peso. La reacción se realiza en un disolvente ácido, tal como ácido fórmico o acético a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

25 En el **Esquema 4, Etapa 5**, el derivado de ácido sulfónico de fórmula XIX se convierte a un derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX. Se conocen en la bibliografía varios procedimientos para llevar a cabo esta transformación de grupo funcional. El procedimiento preferido es tratar el compuesto de fórmula XIX con un exceso (3-15 equivalentes) de cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o cloroformo. La reacción puede ejecutarse de aproximadamente menos de 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C, y después calentando a aproximadamente 75 °C.

30 Como alternativa, en el **Esquema 4, Etapa 6**, el derivado tioéster de fórmula XVIII puede convertirse al derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX por tratamiento con un agente de cloración. Se conocen en la bibliografía varios procedimientos para llevar a cabo esta transformación de grupo funcional. Los agentes de cloración incluyen cloro gaseoso y N-clorosuccinimida, y la reacción se realiza comúnmente en presencia de un ácido como ácido clorhídrico o ácido acético. Los sistemas de disolventes acuosos mixtos se usan a menudo, tales como agua y diclorometano y agua y acetonitrilo.

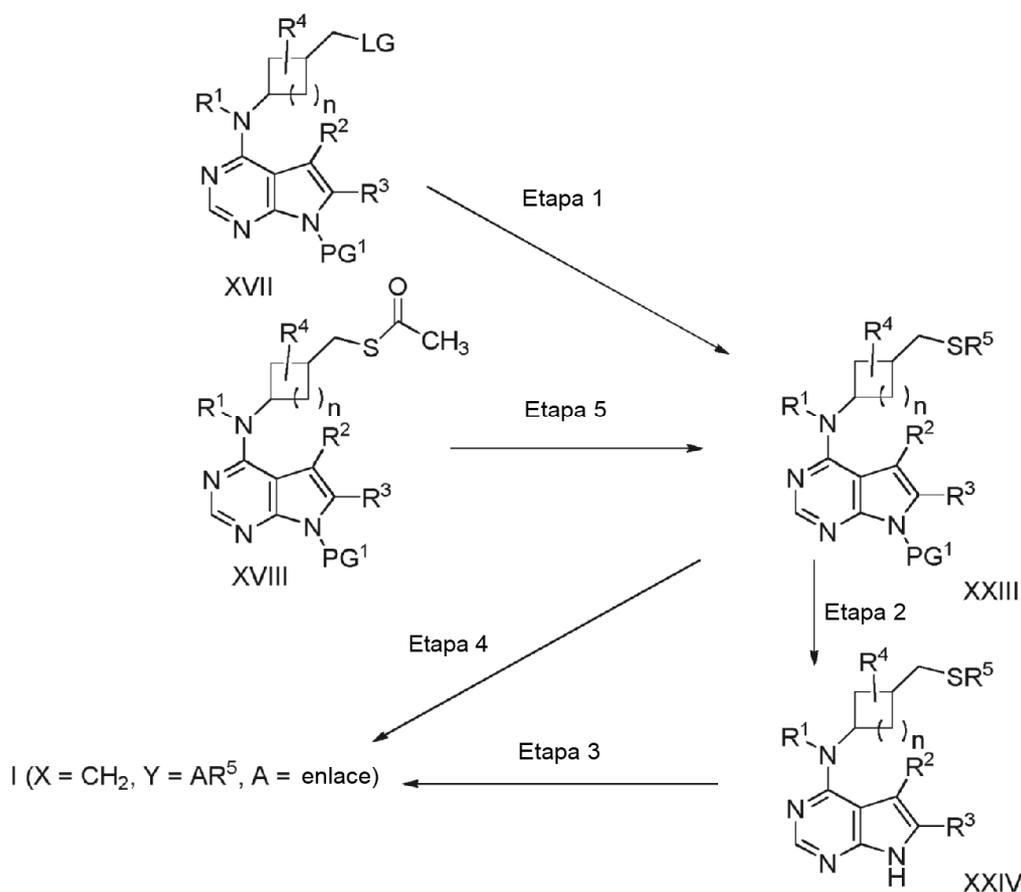
35 En el **Esquema 4, Etapa 7**, el derivado de cloruro de sulfonilo de fórmula XX se combina con 1-3 equivalentes de una amina de la fórmula HNR_aR_b para formar un derivado de sulfonamida de fórmula XXI. La reacción se ejecuta en presencia de al menos un equivalente de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina a una temperatura de aproximadamente menos de 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente empezando la reacción a aproximadamente 0 °C y permitiendo que la reacción se caliente a aproximadamente 23 °C. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano o diclorometano.

40 Finalmente en el **Esquema 4, Etapa 8**, el grupo protector alquilsulfonilo PG^1 se retira para proporcionar un compuesto de la fórmula I, en el que p es 2, X es CH_2 e Y es NR_aR_b . La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula. Los aminoalcoholes de fórmula XV son conocidos en la bibliografía química o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

SULFONAS, Sulfóxidos y Tioéteres

50 Los compuestos de fórmula I, en los que p es 0, 1 o 2, X es CH_2 , Y es AR^5 y A es un enlace, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 5**.

Esquema 5



En el **Esquema 5, Etapa 1**, un compuesto de fórmula XVII (véase el **Esquema 4**) se trata con 1-2 equivalentes de un tiol de la fórmula R⁵SH en presencia de 1-2 equivalentes de una base para dar un sulfuro de la fórmula XXIII. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida sódica, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y preferentemente, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). La reacción se realiza en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 23 °C.

En el **Esquema 5, Etapa 2**, el compuesto de fórmula XXIII se desprotege, retirando el grupo protector arilsulfonilo PG¹ para proporcionar un compuesto de fórmula XXIV. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. La elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

En el **Esquema 5, Etapa 3**, un sulfuro de fórmula XXIV se oxida para producir una sulfona de fórmula I, en los que p es 2, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace. Se conocen varios procedimientos en la bibliografía y todos implican el uso de un oxidante como el ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno o peroximonosulfato potásico (Oxone®). Un procedimiento preferido es tratar el compuesto de fórmula XXIV con 2 equivalentes de peroximonosulfato potásico (Oxone®) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua a una temperatura de aproximadamente 23 °C. El sulfuro de fórmula XXIV también puede oxidarse en condiciones más suaves, por ejemplo usando 1 equivalente de ácido metaclorobenzoico en un disolvente, tal como diclorometano a aproximadamente 0 °C para producir un sulfóxido de fórmula I, en el que p es 1, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace.

Se observa que el orden de las **Etapas 2 y 3 en el Esquema 5**, puede invertirse opcionalmente de modo que la etapa de oxidación se lleve a cabo antes de la etapa de desprotección.

Los compuestos de la fórmula I, en los que p es 0, X es CH₂, Y es AR⁵ y A es un enlace se preparan en el **Esquema 5, Etapa 4** retirando el grupo protector arilsulfonilo PG¹ a partir de un compuesto de fórmula XXIII. La reacción puede realizarse mediante uno de los dos procedimientos de desprotección generales descritos para el **Esquema 1, Etapa 5**. De nuevo, la elección del procedimiento de desprotección se determina por la compatibilidad de las condiciones con otros grupos funcionales en la molécula.

En el **Esquema 5, Etapa 5**, los compuestos de la fórmula XXIII se preparan como alternativa a partir de un derivado de tioacetato de fórmula XVIII. En primer lugar, el tioacetato de fórmula XVIII se disuelve en un disolvente, tal como etanol, metanol o agua (o una mezcla de los mismos). Una base adecuada, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio (aproximadamente 2 equivalentes) se añade y se burbujea nitrógeno a través de la solución para retirar oxígeno. Después se añade un agente de alquilación de la fórmula R⁵-LG, en el que LG es un grupo saliente, tal como bromo, yodo, metanosulfonato o, para-toluenosulfonato. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente de menos de 20 °C a aproximadamente 30 °C. Preferentemente, la reacción se inicia a aproximadamente 0 °C y después se calienta a aproximadamente 23 °C.

Muchos tioles de la fórmula R⁵SH y agentes alquilantes de la fórmula R⁵-LG pueden obtenerse de fuentes comerciales. Asimismo, existen diversos procedimientos para la preparación de tales compuestos, que son bien conocidos por los expertos en la materia y han sido descritos en textos tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985).

Se observa que determinados compuestos de la invención pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales en una etapa tardía de la síntesis, por ejemplo, mediante la modificación química de los grupos R⁴ o R⁵ después de llevarse a cabo las Etapas 4 o 5 en el Esquema 1, Etapa 3 en el Esquema 2, Etapas 2, 3 o 4 en el Esquema 3, Etapas 7 u 8 en el Esquema 4 y Etapas 2, 3, 4 o 5 en el Esquema 5. Tales transformaciones de grupos funcionales pueden incluir una etapa o etapas múltiples, por ejemplo, reducción de un éster a un alcohol, reoxidación a un aldehído, adición de un reactivo de organomagnesio para formar un alcohol secundario, reoxidación a una cetona y, finalmente, adición de un reactivo de organomagnesio para producir un alcohol terciario.

Al ejecutar la síntesis de los compuestos de la invención, un experto en la materia reconocerá la necesidad de muestrear y analizar mezclas de reacción antes del tratamiento para controlar el progreso de las reacciones y decidir si la reacción debe continuar o si está lista para ser procesada para obtener el producto deseado. Los procedimientos comunes para analizar mezclas de reacción incluyen cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CLEM) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Un experto en la materia también reconocerá que los compuestos de la invención se pueden preparar como mezclas de diastereómeros o isómeros geométricos (por ejemplo, sustitución cis y trans en un anillo cicloalcano). Estos isómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas convencionales, tales como cromatografía de fase normal sobre gel de sílice, cromatografía líquida a alta presión preparativa de fase inversa o cromatografía o cromatografía de fluidos supercríticos. Un experto en la materia también reconocerá que algunos compuestos de la invención son quirales y, por lo tanto, pueden prepararse como mezclas racémicas o escalonadas de enantiómeros. Están disponibles diversos procedimientos y son bien conocidos por los expertos en la materia para la separación de enantiómeros. Un procedimiento preferido para los enantiómeros de separación de rutina es la cromatografía de fluidos supercríticos que emplea una fase estacionaria quiral.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Excepto en donde se indique otra cosa, las reacciones se ejecutaron en una atmósfera de nitrógeno. a cromatografía sobre gel de sílice se llevó a cabo usando gel de sílice de malla 250-400 usando nitrógeno presurizado (***) 0,07-0,10 MPa) para impulsar el disolvente a través de la columna ("cromatografía ultrarrápida"). Cuando se indica, las soluciones y las mezclas de reacción se concentraron mediante evaporación rotatoria al vacío.

Ejemplo 1: 2,2,2-Trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}etanosulfonamida

Etapa 1: [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo y [trans-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo

Una solución al 33 % de metilamina (1000 ml, 9,13 mol) en etanol absoluto se añadió a una mezcla de (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo (documentos WO2012/75381 A1 y WO2012/09678 A1) (200 g, 0,913 mol) y ácido acético (88 ml) agitándose en etanol (1000 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante a 0 °C durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió en porciones borohidruro de litio (41 g, 2,05 mol) a la mezcla de reacción a -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se concentró al vacío para retirar etanol. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 2, se lavó con acetato de etilo (2 x 1000 ml), se basificó con hidróxido sódico al 10 % a pH 9-10 y después se extrajo con diclorometano (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto en bruto en forma de un líquido de color pardo pálido. Este se disolvió en diclorometano (400 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (300 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido restante se volvió a cristalizar se recristalizó en una mezcla de metanol y metil terc-butil éter para proporcionar el isómero cis en forma de un sólido de color blanco (111,09 g, 52 %). RMN ¹H: (400 MHz, D₂O): δ 7,33-7,38 (m, 5H); 5,02 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,89-3,41 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,03-2,05 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂; 234,137, encontrado (M + H⁺); 235,1.

EL isómero trans se aisló del licor madre usando cromatografía de fluidos supercríticos.

Etapa 2: {cis-3-[(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino]-ciclobutil}carbamato de bencilo

A una solución de carbonato potásico (20,47 g, 148 mmol) en agua (180 ml) se le añadió [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (13,57 g, 50,2 mmol), seguido de 2,4-dicloro-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidina (9,0 g, 47,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla se filtró para recoger el sólido. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 89,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,81 (sm 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,38 (m, 5 H), 7,16 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,53 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₀ClN₅O₂; 385,131, encontrado (M + H⁺); 386,1.

10 Etapa 3: clorhidrato de cis-N-Metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina

Una mezcla de {cis-3-[(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)-amino]ciclobutil}carbamato (13,0 g, 34,0 mmol), Pd(OH)₂ (40,3 g, 40,8 mmol) y ciclohexeno (72,5 ml, 0,71 mol) en etanol (300 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,8 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,68 (a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (a, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,08 (m, 1 H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₁H₁₅N₅; 217,133, encontrado (M + H⁺); 218,1.

Etapa 4: 2,2,2-Trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}etanosulfonamida

A una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano) (0,9 ml, 0,9 mmol) y clorotrimetilsilano (94 mg, 0,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se añadió lentamente cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (86 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,61 (s a, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 4,80-4,94 (m, 1 H), 4,34 (c, 2 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,17-2,30 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₆F₃N₅O₂S; 363,098, encontrado (M + H⁺); 363,9.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 2-7, se prepararon a partir de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (Ejemplo 1, Etapa 3) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 4, sustituyendo cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo por el cloruro de sulfonilo indicado.

Ejemplo 2: N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida

Este compuesto se preparó usando cloruro de 1-propanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,60 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 4,81-4,94 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,87-2,96 (m, 2 H), 2,52-2,63 (m, 2 H), 2,14-2,27 (m, 2 H) 1,60-1,73 (m, 2 H) 0,96 (t, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₄H₂₁N₅O₂S; 323,142, encontrado (M + H⁺); 324,1.

Ejemplo 3: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}propano-1-sulfonamida

Este compuesto se preparó usando cloruro 2-metil-1propanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (93:7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,64 (s a, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,03-7,26 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 4,82-5,02 (m, 1 H), 3,52-3,70 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,87 (d, 2 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,18-2,30 (m, 2 H), 2,11 (dt, 1 H), 1,04 (d, 6 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₃N₅O₂S; 337,157, encontrado (M + H⁺); 338,0.

Ejemplo 4A y Ejemplo 4B: cis- y trans-3-(Cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis- y trans-3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros cis y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 10:1) para proporcionar una mezcla (420 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (67 %). Los isómeros cis y trans se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos.

isómero cis 4A: 160 mg (21%). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,69-6,69 (d, 1 H), 4,92-4,89 (m, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,76-3,67 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 2,79-2,73 (m, 2 H), 2,65-2,64 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 2 H), 2,32-2,19 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,152, encontrado (M + H⁺);

375,3.

Isómero trans 4B: 155 mg (20 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,85-2,62 (m, 7H), 2,31-2,23 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,152, encontrado (M + H⁺); 374,9.

- 5 La mezcla de cloruros de cis- y trans-3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo se preparó como sigue a continuación:

Etapa 1: [3-(Benciloxi)ciclobutilideno]acetoniitrilo

10 A una suspensión fría de hidruro sódico (125 mg, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C se le añadió cianometilfosfonato de dietilo (1,21 g, 3,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadirse una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (500 mg, 2,84 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: [3-(Benciloxi)ciclobutil]acetoniitrilo

15 Una mezcla de [3-(benciloxi)ciclobutilideno]acetoniitrilo (10,2 g, 51 mmol) y Pd al 10 %/C (2,0 g) en tetrahidrofurano seco se presurizó a 0,34 MPa con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título (7 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,28 (m, 5 H), 4,44-4,43 (m, 2 H), 4,30-4,09 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1 H), 2,64-2,45 (m, 4 H), 1,81-1,759 (m, 2 H).

Etapa 3: (3-Hidroxiciclobutil)acetoniitrilo

25 A una solución de [3-(benciloxi)ciclobutil]acetoniitrilo (1 g, 5,00 mmol) en acetoniitrilo (15 ml) se le añadió gota a gota yodotrimetilsilano (1,5 g, 7,50 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con trietilamina, se concentró y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,55-4,15 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Etapa 4: 3-(Cianometil)ciclobutil-4-metilbencenosulfonato

30 A una solución de (3-hidroxiciclobutil)acetoniitrilo (333 mg, 3,0 mmol) en diclorometano seco (25 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (732 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (859 mg, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:0 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: S-[3-(Cianometil)ciclobutil]etanotioato

40 La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)ciclobutilo (1,5 g, 5,7 mmol) y tioacetato potásico (1,29 g, 3,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12-3,92 (m, 1 H), 2,86-2,77 (m, 2 H), 2,71-2,47 (m, 2 H), 2,42-2,37 (m, 2 H), 2,30-2,29 (m, 3 H), 1,97-1,90 (m, 1 H).

Etapa 6: Cloruro de 3-(cianometil)ciclobutanosulfonilo

45 Una mezcla de N-clorosuccinimida (1,6 g, 12,0 mmol) en HCl concentrado (3 ml) y acetoniitrilo (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió S-[3-(cianometil)ciclobutil]etanotioato (507 mg, 3,0 mmol) en acetoniitrilo (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas secas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,45-4,40 (m, 1H), 3,06-2,71 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 5: 1-[3-(Cianometil)oxetan-3-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,71-6,70 (m, 1 H), 5,06-5,05 (m, 1 H), 4,85-4,81 (m, 2 H), 4,52-4,50 (m, 2 H), 3,77-3,75 (m, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,29-3,26 (m, 2 H), 2,85-2,78 (m, 2 H), 2,38-2,30 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₃S; 390,147, encontrado (M + H⁺); 391,0.

Cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo

Etapas 1: [3-(Cianometil)oxetan-3-il]metil 4-metilbencenosulfonato

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 Etapa 4, sustituyendo (3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo por [3-(hidroximetil)-3-oxetanil]acetonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,41-7,39 (m, 2 H), 4,54-4,35 (m, 4 H), 4,31 (s, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,45 (s, 3H).

Etapas 2: Tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo (150 mg, 0,53 mmol) y tiocianato potásico (104 mg, 1,07 mmol) se agitó en etanol (10 ml). La reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3: Cloruro de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metanosulfonilo

Se burbujeó gas de cloro a través de una solución de tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo (0,53 mmol, en bruto) en agua (10 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con metil terc-butil éter (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 18 %).

Ejemplo de referencia 6: *N-{cis-3-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetanosulfonamida*

Este compuesto se preparó usando cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23%). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6,70-6,69 (m, J = 4 Hz, 1 H), 4,93-4,91 (m, 1 H), 4,84-4,83 (m, 2 H), 4,63-4,59 (m, 2 H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 3,58-3,56 (m, 1 H), 3,47-3,45 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,79-2,77 (m, 2 H), 2,32-2,29 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₅O₃S; 351,136, encontrado (M + H⁺); 352,1.

Cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo

Etapas 1: Tiocianato de oxetan-3-ilmetilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, Etapa 2, sustituyendo 4-metilbencenosulfonato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo por oxetan-3-ilmetil-4-metilbencenosulfonato (documento WO2012/117000A1) para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco. (100 %).

Etapas 2: Cloruro de oxetan-3-ilmetanosulfonilo

Este compuesto se preparó en forma en bruto (rendimiento del 25 %) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 Etapa 3, sustituyendo tiocianato de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metilo por tiocianato de oxetan-3-ilmetilo.

Ejemplo 7A y 7B: *cis- y trans-3-(Cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutananosulfonamida*

Estos compuestos se prepararon usando una mezcla (~1:1) de cloruro de cis- y trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutananosulfonilo. La mezcla en bruto de isómeros cis- y trans se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo (10:1 a 1:15) para proporcionar una mezcla (70 mg) de los compuestos del título en forma de un sólido de color pardo claro (28 %). Después, los isómeros cis y trans se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). isómero cis (7A): 26 mg (10 %); tiempo de retención de SFC = 7,11 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13-7,13 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1 H), 3,91-3,87 (m, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,37-3,33 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,41-2,36 (m, 2 H), 2,26-2,21 (m, 2 H), 1,34 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,168, encontrado (M + H⁺); 389,1.

Isómero trans (7B) 24 mg (10 %); tiempo de retención de SFC = 11,35 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,31 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 2,34-2,26 (m, 6 H), 1,33 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para

$C_{18}H_{24}N_6O_2S$; 388,168, encontrado (M + H⁺); 389,0.

La mezcla de cloruros de cis- y trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutanosulfonilo se preparó de la siguiente manera:

Etapa 1: *1-Metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo*

5 A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (35,0 g, 373,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (450 ml, 1 M) a -78 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió yodometano (30 ml, 448 mmol) a la reacción. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (380 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 g, 50 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,90-4,89 (m, 2 H), 3,24-3,20 (m, 2 H), 2,67-2,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3H).

Etapa 2: *Ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico*

15 A una solución de 1-metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (10,0 g, 93,3 mmol) en agua (50 ml) y etanol (50 ml) se le añadió hidróxido potásico (25,6 g, 466,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida y la solución se enfrió por debajo de 10 °C, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,90 (s, 1 H), 4,88-4,85 (m, 2 H), 3,23-3,17 (m, 2 H), 2,53-2,41 (m, 2 H), 1,45 (s, 3 H).

Etapa 3: *1-Metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo*

20 A una solución de ácido 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxílico (6 g, 47,6 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (11,0 ml, 143 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron tres gotas de N,N-dimetilformamida a la solución. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y diclorometano (20 ml) y etanol (125 ml) se añadieron al residuo. La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió agua (20 ml) al residuo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (5 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85-4,83 (m, 2 H), 4,17-4,12 (m, 2 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,41 (s, 3 H), 1,27-1,23 (m, 3 H).

30 Etapa 4: *(1-Metil-3-metilenociclobutil)metanol*

35 Una mezcla de 1-metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo (4,55 g, 29,5 mmol) hidruro de litio y aluminio (2,8 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió Na₂SO₄·10H₂O (3,7 g, 11,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,79-4,78 (m, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,53-2,48 (m, 2 H), 2,36-2,27 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H).

Etapa 5: *4-Metilbencenosulfonato de (1-metil-3-metilenociclobutil)metilo*

40 Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo 4, Etapa 4, sustituyendo (3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo de (1-metil-3-metilenociclobutil)metanol. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,79-4,78 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,51-2,47 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,35-2,31 (m, 2 H), 1,15 (s, 3 H).

Etapa 6: *(1-Metil-3-metilenociclobutil)acetonitrilo*

45 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (1-metil-3-metilenociclobutil)metilo (2,5 g, 9,4 mmol), cianuro potásico (1,3 g, 19 mmol) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. Se añadieron agua (10 ml) y metil terc-butil éter (20 ml) a la mezcla y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con metil terc-butil éter (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 97 %) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,88-4,87 (m, 2 H), 2,62-2,54 (m, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Etapa 7: *(1-Metil-3-oxociclobutil)acetonitrilo*

Se burbujeó gas ozono a través de una solución de (1-metil-3-metilenociclobutil)acetonitrilo (1,08 g, 8,91 mmol) en

diclorometano (30 ml) -78 °C durante 10 minutos. Después de purgarse la solución con gas nitrógeno, se añadió gota a gota dimetilsulfuro (10 ml) a la solución a -78 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título (920 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,11-3,06 (m, 2 H), 2,96-2,91 (m, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 1,53 (s, 3 H).

Etapa 8: *(3-Hidroxi-1-metilciclobutil)acetonitrilo*

A una solución de (1-metil-3-oxociclobutil)acetonitrilo (400 mg, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió borohidruro sódico (246 mg, 6,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetona (2 ml) y después el disolvente se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 74%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,38-4,34 (m, 2 H), 2,46-2,27 (m, 4 H), 1,94-1,86 (m, 2 H), 1,33-1,12 (m, 3 H).

Etapa 9: *4-Metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo 7, Etapa 5, sustituyendo (1-metil-3-metilenociclo-butil)metanol por (3-hidroxi-1-metilciclobutil)acetonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (36%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,43-2,34 (m, 3 H), 2,26-2,21 (m, 1 H), 2,15-2,11 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Etapa 10: *S-[3-(Cianometil)-3-metilciclobutil]etanotioato*

Este compuesto se preparó en un rendimiento del 89 % (en bruto) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 5, sustituyendo 4-metilbenceno-sulfonato de 3-(cianometil)ciclobutilo por 4-metilbencenosulfonato de 3-(cianometil)-3-metilciclobutilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,12 (s, 1 H), 2,46-2,30 (m, 4 H), 2,19 (s, 2 H), 1,29 (s, 1 H) 1,26-1,24 (m, 1 H), 1,18-1,14 (m, 1 H), 1,13 (s, 3H).

Etapa 11: *Cloruro de 3-(cianometil)-3-metilciclobutanosulfonilo*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo 4 Etapa 6, sustituyendo S-[3-(cianometil)-ciclobutil]etanotioato por S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil]etanotioato. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (90:10 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,45-4,38 (m, 1 H), 2,67-2,55 (m, 4 H), 2,46-2,40 (m, 2 H), 1,42-1,40 (m, 3 H).

Ejemplo 8: *4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}piridin-2-sulfonamida* Etapa 1: *2-(Benciltio)isonicotinonitrilo*

Una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (8,36 g, 210,0 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (100 ml). Después se añadió gota a gota una solución de mercaptan bencilo (21,5 g, 173 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se formó una suspensión espesa durante la adición. Se añadió 4-ciano-2-cloropiridina (12,5 g, 90,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de inactivarse cuidadosamente con agua, la mezcla se repartió entre agua y éter dietílico. La capa de éter se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió heptano al residuo con sólidos que se formaron rápidamente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron para dar (33,02 g, 84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (d, 1 H), 7,25-7,46 (m, 6 H), 7,16-7,22 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₀N₂S; 226,056, encontrado (M + H⁺); 227,1.

Etapa 2: *Cloruro de 4-cianopiridin-2-sulfonilo*

A una mezcla agitada mecánicamente de 2-(benciltio)isonicotinonitrilo (8,92 g, 39,4 mmol) en diclorometano (139 ml) y agua (31 ml) se le añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (22,5 ml, 278 mmol), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 3 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento continuo en un baño de hielo. Se añadió una suspensión de agua (50 ml) y hielo (20 g). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto.

Etapa 3: *4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida*

Una solución de cloruro de 4-cianopiridin-2-sulfonilo (9,7 g, 47,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió a una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (8,0 g, 36,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (90 ml) a temperatura ambiente. Se añadió

diisopropiletilamina (13 ml, 77 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se añadió agua para disolver los sólidos precipitados. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron cuatro veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos se añadió al residuo. Los sólidos se recogieron por filtración y después se disolvieron en diclorometano y una cantidad mínima de metanol. La solución resultante se pasó a través de un lecho de sílice eluyendo con una solución al 5 % de metanol en diclorometano. Los disolventes se evaporaron para proporcionar un sólido al que se añadió una solución al 10 % de metanol en diclorometano. La mezcla se agitó brevemente y después se dejó en reposo durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavó con diclorometano y se secaron para proporcionar el compuesto del título (5,58 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,62 (s a, 1 H), 9,02 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 6,59 (dd, 3,41 Hz, 1 H), 4,80-4,91 (m, 1 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,25-2,36 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₁₇N₇O₂S; 383,116, encontrado (M + H⁺); 384,1.

15 **Ejemplo 9: 3-(1-Hidroxil-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida**

Etapa 1: 3-[(cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil)amino]-sulfonil]benzoato de metilo

A una suspensión de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (1,8 g, 8,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió en porciones trietilamina (6,7 ml, 49 mmol) a 0 °C. Se añadió 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (2,3 g, 9,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (3 % a 10 %) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 3-(Hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

A una solución de 3-[(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)amino]sulfonil]benzoato de metilo (800 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,25 g, 6,7 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo con agua (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se agitó en tetrahidrofurano (50 ml) y se filtró de nuevo. El filtrado combinado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 Etapa 3: 3-Formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}bencenosulfonamida

A una solución de 3-(hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) en cloroformo (50 ml) y metanol (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso (0,89 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con cloroformo (3 x 25 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (2 % a 8 %) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 60 %) en forma de un aceite.

Etapa 4: 3-(1-Hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

A una solución de 3-formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (260 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,8 ml, 5,4 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche y después se detuvo con cloruro de amonio acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 5,44 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,32 (d, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₃N₅O₃S; 401,152, encontrado (M + H⁺); 402,2.

Etapa 5: 3-Acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}bencenosulfonamida

A una solución de 3-(1-hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (60 mg, 0,15 mmol) en cloroformo (30 ml) y metanol (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso (190 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con cloroformo (3 x 25 ml). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 25%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,16 (m, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,81 (m, 3 H), 2,26 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₁N₅O₃S; 399,136, encontrado (M + H⁺); 400,1.

Etapa 6: 3-(1-Hidroxil-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida

A una solución de 3-acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}bencenosulfonamida (240 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,4 ml, 7,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y se detuvo con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,6 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,67 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,24 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,44 (s, 6 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₀H₂₅N₅O₃S; 415,168, encontrado (M + H⁺); 416,0.

5 **Ejemplo de referencia 10:** *1-Ciclopropil-N-{trans-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida*

Este compuesto se sintetizó partiendo de [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamato de bencilo (Ejemplo 1, Etapa 1), siguiendo procedimientos similares a los descritos por Ejemplo 1, Etapas 2 y 3 para obtener clorhidrato de trans-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina. Al clorhidrato resultante (60 mg, 0,28 mmol) en THF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (76 mg, 0,55 mmol), H₂O (5 ml) y cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (52 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg; 8%). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,14 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,44-5,40 (m, 1 H), 4,07-4,06 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,01-2,99 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 2 H), 2,54-2,49 (m, 2 H), 1,15-1,13 (m, 1 H), 0,720-0,69 (m, 2 H), 0,42-0,41 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₅O₂S; 335,142, encontrado (M + H⁺); 336,1.

15 **Ejemplo de referencia 11:** *N-{(1S,3R)-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}propano-1-sulfonamida*

Este compuesto se preparó siguiendo el Ejemplo 10 sustituyendo [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamato de bencilo por (1S,3R)-N-bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina, clorhidrato de trans-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina por clorhidrato de (1R,3S)-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclopentano-1,3-diamina y cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11%). El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,08 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,27-5,23 (m, 1 H), 3,81-3,76 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,33-2,29 (m, 1 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,98-1,92 (m, 2 H), 1,82-1,75 (m, 4 H), 1,06 (t, 3 H), 0,42-0,41 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₃N₅O₂S; 337,157, encontrado (M + H⁺); 337,8. Se preparó (1S,3R)-N-bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina como sigue a continuación: Etapa 1: *(1R,3S)-3-Aminociclopentil]carbamato de bencilo*

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml, 190 mmol) a una solución de terc-butil (1R,3S)-ciclopentano-1,3-diilbiscarbamato de bencilo (preparado como se describe en el documento WO2011/086053A1) (5,02 g, 15,0 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (6,70 g, en bruto)

Etapa 2: *[(1R,3S)-3-(Bencilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo*

Se añadió triacetoxihidrobórato sódico (4,38 g, 20,0 mmol) a una solución de [(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamato de bencilo (5,23 g, 15,0 mmol) y benzaldehído (1,7 ml, 16,0 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 21 horas y después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (75 ml) para hacer la solución básica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (100:0 a 88:12) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,47 g, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,31 (m, 5 H), 7,30-7,26 (m, 5 H), 5,07 (s, 2 H), 4,17-4,07 (m, 1 H), 3,76-3,68 (m, 2 H), 3,27-3,20 (m, 1 H), 2,02-1,51 (m, 6 H).

Etapa 3: *(1S,3R)-N-Bencil-N'-metilciclopentano-1,3-diamina*

Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1,02 g, 26,9 mmol) a una solución de [(1R,3S)-3-(bencilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (3,47 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó secuencialmente con agua (1,0 ml), solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (1,0 ml) y agua (3,0 ml). La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico. La mezcla se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y la solución acuosa se hizo básica (pH~11) con hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (204 mg, 9%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,20 (m, 5 H), 3,74 (s, 2 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 3,08-3,02 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,09-2,03 (m, 1 H), 1,87-1,81 (m, 2

H), 1,67-1,54 (m, 2 H), 1,46-1,39 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₂₀N₂; 204,163, encontrado (M + H⁺); 205,1.

Ejemplo 12: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

5 Etapa 1: *cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil}carbamato de bencilo*

Se mezclaron 4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15 g, 48,7 mmol) y [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamato de bencilo (17,2 g, 63,5 mmol) con alcohol isopropílico (180 ml) y diisopropiletamina (28 ml, 161 mmol). La suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (150 ml) y se secó en un horno a 50 °C para dar el compuesto del título (23,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38-7,28 (m, 4 H), 7,26 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H). Etapa 2: *dibromhidrato de cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina*

15 Se suspendió [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamato de bencilo (15,2 g, 30,1 mmol) en acetato de etilo (45 ml) y ácido acético (45 ml). A la suspensión se le añadió lentamente una solución 4 M de HBr en ácido acético (45 ml, 180 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (450 ml) y se secaron a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (16 g; 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,97 (d, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,50 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₁N₅O₂S; 371,142, encontrado (M + H⁺); 372,1.

Etapa 3: *{[(3,3-Difluorociclobutil)metil]tio}metil}benceno*

25 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (véase el documento WO2010/032200A1) (4 g, 14,5 mmol), imidiotiocarbamato de bencilo (3,53 g, 17,4 mmol), solución de hidróxido sódico (1,45 g, 36,2 mmol, disuelto en 16 ml de agua) y N,N-dimetilformamida (16 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se añadieron agua (40 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,2 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,24 (m, 5 H), 5,71 (s, 2 H), 2,71-2,61 (m, 2 H), 2,57-2,55 (m, 2 H), 2,30-2,14 (m, 3 H).

Etapa 4: *Cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonilo*

35 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 Etapa 2, sustituyendo 2-(benciltio)isonicotinonitrilo por S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil]jetanotioato para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88-3,86 (m, 2 H), 3,03-2,94 (m, 3 H), 2,61-2,49 (m, 2 H).

Etapa 5: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-{cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil}metanosulfonamida

40 Una solución de cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonilo (2,5 g, 12,19 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una solución de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (3,25 g, 6,10 mmol) y trietilamina (3,08 g, 30,49 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 61 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₇F₂N₅O₄S₂; 539,147, encontrado (M + H⁺); 540,1.

Etapa 6: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

50 Una solución de 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil}metanosulfonamida (2 g, 3,71 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (780 mg, 18,6 mmol) en etanol (40 ml) y agua (20 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. El etanol se evaporó y la capa acuosa restante se neutralizó a pH 7 con ácido clorhídrico y posteriormente se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,15 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 6,73-6,62 (m, 1 H), 4,95-4,88 (m, 1 H), 3,73-3,71 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,28-3,26 (m, 2 H), 2,87-2,78 (m, 4 H), 2,63-2,61 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 2 H), 2,35-2,28 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385,138,

encontrado (M + H⁺); 386,1.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 13-14, se prepararon a partir de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (Ejemplo 12, Etapa 2) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 12, Etapa 5, sustituyendo el cloruro de (3,3-difluorociclobutil)metanosulfonylo por cloruro de sulfonylo y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo 12, Etapa 6.

Ejemplo 13: 3,3-Difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida

Este compuesto se preparó usando cloruro de 3,3-difluorociclobutanosulfonylo usando el procedimiento en la Publicación PCT n.º WO2011/068881. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (80:20 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,01-2,93 (m, 4 H), 2,78-2,76 (m, 2 H), 2,32-2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 371,123, encontrado (M + H⁺); 372,1.

Ejemplo 14: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida

Este compuesto se preparó en forma de un sólido de color blanco usando cloruro de ciclopropilmetanosulfonylo (73 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,64 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,12-7,19 (m, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 4,84-4,97 (m, 1 H), 3,54-3,70 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,93 (d, 2 H), 2,55-2,66 (m, 2 H), 2,29-2,22 (m, 2 H), 0,96-1,09 (m, 1 H), 0,53-0,64 (m, 2 H), 0,29-0,39 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 335,142, encontrado (M + H⁺); 336,0.

Ejemplo de referencia 15: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidín-3-sulfonamida

Etapa 1: 3-({[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]amino}sulfonyl)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Dibromhidrato de -N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (7,0 g, 18,8 mmol) estuvo libre de base agitando con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico en exceso durante 3 minutos y después se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La base libre restante se recogió en diclorometano (200 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (13 ml, 94 mmol) y 3-(clorosulfonyl)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla en bruto se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se cristalizó usando una mezcla de diclorometano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,61 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,19 (s, 1 H), 7,92-8,01 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 4,76-4,65 (m, 1 H), 4,18 (s a, 2 H), 3,99-4,10 (m, 3 H), 3,66-3,78 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,64-2,78 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₃₄N₆O₆S₂, 590,198, encontrado (M + H⁺); 591,45.

Etapa 2: N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]azetidín-3-sulfonamida

Se añadió cloruro de acetilo (0,20 ml, 2,8 mmol) a una solución de 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]amino}sulfonyl)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,64 g, 2,78 mmol) en diclorometano anhidro (18 ml) y metanol (7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se recogió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₁H₂₆N₆O₄S₂, 490,146, encontrado (M + H⁺); 491,0.

Etapa 3: 1-Ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]azetidín-3-sulfonamida

Se combinaron N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]azetidín-3-sulfonamida (810 mg, 1,65 mmol), metanol (10 ml), tamices moleculares y [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (0,53 ml, 2,64 mmol) se combinaron en un recipiente de reacción cerrable herméticamente. El recipiente se purgó con nitrógeno y se añadió ácido acético (1,28 ml, 8,26 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y después se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (273 mg, 4,13 mmol). El recipiente se volvió a cerrar herméticamente y se calentó lentamente hasta 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla en bruto se filtró sobre un lecho de Celite, aclarándose con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (576 mg, 74%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,23 (s, 1 H), 7,95-8,05 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 4,69-4,83 (m,

1 H), 3,94-4,09 (m, 1 H), 3,65-3,75 (m, 3 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,67-2,79 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,15-2,29 (m, 2 H), 2,02-2,15 (m, 1 H), 0,43-0,51 (m, 2 H), 0,29-0,39 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{30}N_6O_4S_2$; 530,177, encontrado (M + H⁺); 531,0.

Etapa 4: 1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidín-3-sulfonamida

5 Una solución de carbonato de cesio (976 mg, 3,0 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución de 1-ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidín-3-sulfonamida (530 mg, 1,0 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después del disolvente se retiró, se recogió el material restante en agua y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (96:4; 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido en bruto se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,10 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,88-4,80 (m, 1 H), 4,03-3,96 (m, 1 H), 3,73-3,65 (m, 3 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,28-2,19 (m, 2 H), 2,08-2,03 (m, 1 H), 0,46-0,41 (m, 2 H), 0,34-0,31 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{24}N_6O_2S$; 376,168, encontrado (M + H⁺); 377,0.

15 **Ejemplo 16:** N-(Ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida

Etapa 1: N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida

20 A una solución de isocianato de clorosulfonilo (1,76 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoetanol (1,43 ml, 20,6 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de dibromhidrato de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutano-1,3-diamina (11,0 g, 20,6 mmol) y trietilamina (10,42 g, 103,2 mmol) en diclorometano seco (80 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2 x 800 ml) y salmuera (500 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,5 g, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,45-4,41 (m, 2 H), 4,06-4,02 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,72-2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H); 2,30-3,27 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{21}H_{24}N_6O_6S_2$; 520,120, encontrado (M + H⁺); 521,4.

30 Etapa 2: N-(Ciclopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida

35 Una solución de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (150 mg, 0,29 mmol), ciclopropanometilamina (51 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (116 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 15 minutos a 100 °C usando calentamiento con microondas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (146 mg, rendimiento en bruto del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{22}H_{28}N_6O_4S_2$; 504,161, encontrado (M + H⁺); 505,2. Etapa 3: N-(Ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida

40 Una solución de N-(ciclopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida (146 mg, 0,29 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (48 mg, 1,15 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 4,90-4,86 (m, 1 H), 3,63-3,59 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,85-2,83 (m, 2 H), 2,78-2,71 (m, 2 H), 2,33-2,26 (m, 2 H), 1,05-1,03 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H); 0,30-0,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{15}H_{22}N_6O_2S$; 350,152, encontrado (M + H⁺); 351,2.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 17-18, se prepararon a partir de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (Ejemplo 16, Etapa 1) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 16, Etapa 2, sustituyendo ciclopropanometilamina por la amina indicada y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo 16, Etapa 3.

50 **Ejemplo 17A y 17B:** (R)- y (S)-3-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}pirrolidin-1-sulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando clorhidrato de pirrolidin-3-carbonitrilo racémico. La mezcla racémica en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar un sólido de color blanco (60 mg, 52 % en 2 etapas). Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos.

55 Enantiómero A (17A): 24 mg (21 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,65-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,50 (m, 2 H), 3,48-3,44

(m, 2 H), 3,405 (s, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,42-2,20 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{21}N_7O_2S$; 375,148, encontrado ($M + H^+$); 376,1. Tiempo de retención HPLC quiral = 5,97 minutos.

Enantiómero B (17B): 25 mg (21 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,65-3,57 (m, 1 H), 3,53-3,50 (m, 2 H), 3,48-3,44 (m, 2 H), 3,405 (s, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2 H), 2,42-2,20 (m, 4 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{21}N_7O_2S$; 375,148, encontrado ($M + H^+$); 376,1. Tiempo de retención HPLC quiral = 5,16 minutos.

Ejemplo 18: *2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida*

Este compuesto se preparó usando clorhidrato de 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (24 % en 2 etapas). RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,08 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,87-4,86 (m, 1 H), 4,42-4,41 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,71-3,67 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,68-2,61 (m, 2 H), 2,27-2,22 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{22}N_8O_2S$; 402,159, encontrado ($M + H^+$); 403,2 y ($M + Na$); 425,1.

Ejemplo 19: *N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida*

Etapas 1: *N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida*

Una mezcla de N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (208 mg, 0,40 mmol), 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (50 mg, 0,50 mmol), trietilamina (220 μ l, 1,58 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se calentó en un vial de microondas de 20 ml en un reactor de microondas durante 1 hora a 120 $^{\circ}C$. Se evaporó el exceso de disolvente y el aceite resultante se recogió en diclorometano. La solución se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. El material en bruto se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un aceite. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0:100 a 5:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma (82 mg, 30 %). RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1 H), 8,04 (d, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,78-4,69 (m, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,58 (d, 3 H), 3,26-3,17 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,83-2,75 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,18-2,11 (m, 2 H), 2,04 (d, 1 H), 1,18 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{23}H_{28}N_6O_5S_2$; 532,156, encontrado ($M + H^+$); 533.

Etapas 2: *N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida*

Se añadió N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-sulfonamida (229 mg, 0,43 mmol) a una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (6,5 ml, 6,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró y el material restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol en acetato de etilo (1:9). Se aisló un aceite de color amarillo que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y heptano para dar un sólido de color amarillo. El sólido se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este se trituró con éter dietílico y después con alcohol isopropílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 9 %). RMN 1H (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,62 (d, 2 H), 3,86-8,84 (m, 1 H), 3,66 (t, 1 H), 3,56-3,49 (m, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 2,75-2,70 (m, 2 H), 2,32-2,24 (m, 2 H), 2,05-2,03 (d, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{16}H_{22}N_6O_3S$, 378,147, encontrado ($M + H^+$); 379,5.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 20-24, se prepararon a partir de N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (Ejemplo 16, Etapa 1) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 16, Etapa 2, sustituyendo ciclopropanometilamina por la amina indicada y usando el procedimiento de desprotección ilustrado en el Ejemplo 19, Etapa 2.

Ejemplo 20: *3-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}azetidín-7-sulfonamida*

Este compuesto se preparó usando azetidín-3-carbonitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 % en 2 etapas). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,10 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{15}H_{19}N_7O_2S$; 361,132, encontrado ($M + H^+$); 362,1.

Ejemplo 21: *N-{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidín-1-sulfonamida*

Este compuesto se preparó usando 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). El material aislado se trituró con éter

dietílico y después con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 % en 2 etapas). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,09 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,12-7,05 (m, 1 H), 6,71-6,60 (m, 1 H), 6,22-6,08 (m, 1 H), 4,92-4,73 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,90-2,65 (m, 5 H), 2,38-2,19 (m, 2 H), 2,09-1,90 (m, 2 H) y 1,83-1,65 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₆N₈O₂S; 430,190, encontrado (M + H⁺); 431,1.

Ejemplo 22: *N*-(2-Cianoetil)-*N*-metil-*N'*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}sulfamida

Este compuesto se preparó usando 3-metilaminopropionitrilo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto del título (7 % en 2 etapas). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₁N₇O₂S; 363,148, encontrado (M + H⁺); 364,0. **Ejemplo 23 y 27:** (1*S*,5*S*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida y (1*R*, 5*R*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida

Estos compuestos se prepararon usando 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo racémico. El compuesto racémico en bruto se purificó en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 21 % en 2 etapas) por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (30:1 a 5:1). Los enantiómeros del título se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos. Enantiómero 23: 41 mg (9%); tiempo de retención de SFC = 4,28 minutos; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 1,32 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₇O₂S; 387,148, encontrado (M + H⁺); 388,1. Enantiómero 27: 40 mg (9%); tiempo de retención SFC = 4,84 minutos RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 1,32 (t, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₁N₇O₂S; 387,148, encontrado (M + H⁺); 388,1. Se preparó 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo racémico como sigue a continuación.

Etapa 1: *rac*-1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (6,5 g, 15,2 mmol) a una solución de *terc*-butil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (Synlett 2009, 921) (2,5 g, 11,7 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (60 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de sulfito sódico, bicarbonato sódico saturado (30 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,01 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,68 (t, 1H), 3,59 (dd, 1 H), 3,50-3,36 (m, 1 H), 2,25-2,09 (m, 1 H), 1,63 (t, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,19-1,06 (m, 1 H).

Etapa 2: *terc*-butil-1-[(*hidroxiimino*)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico

Se añadieron carbonato potásico (3,89 g, 28,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (671 mg, 9,7 mmol) a una solución de 1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,7 g, 8,05 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (0:100 a 83:17) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,6 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (s, 1 H), 3,74-3,55 (m, 3 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 1,74-1,72 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,10 (t, 1 H), 0,86-0,83 (m, 1 H).

Etapa 3: *terc*-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico

A una solución de *terc*-butil-1-[(*hidroxiimino*)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico (925 mg, 4,09 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) se le añadió *N*-(trietilamonio sulfonil)carbamato de metilo (2,92 g, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (570 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H).

Etapa 4: 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-7-carbonitrilo racémico

Una solución de *terc*-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato racémico en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 100 %) en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo de referencia 24: 3-ciano-*N*-{*trans*-3-[metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}pirrolidin-7-sulfonamida racémica

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, sustituyendo cloruro de

ciclopropilmetanosulfonilo por cloruro de 3-cianopirrolidin-1-sulfonilo. El producto en bruto se purificó usando cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1 H), 4,00-3,64 (m, 1 H), 3,62-3,52 (m, 1 H), 3,51-3,47 (m, 2 H), 3,45-3,39 (m, 2 H), 3,369 (s, 3 H), 2,78-2,70 (m, 2 H), 2,53-2,47 (m, 2 H); 2,39-2,36 (m, 1 H); 2,27-2,24 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375,148, encontrado (M + H⁺); 375,9.

cloruro de 3-cianopirrolidin-1-sulfonilo racémico

Una solución de pirrolidin-3-carbonitrilo racémico (53 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (101 g, 1 mmol) en diclorometano seco (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de sulfurilo (64,8 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (68 mg, en bruto).

Ejemplo de referencia 25: *N-(cis-3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de cis/trans-etilo

A una solución de una mezcla de clorhidrato de 3-aminociclobutanocarboxilato de cis- y trans-etilo (cis/trans = 10:1) (documento WO2009/60278) (10 g, 55,7 mmol) y trietilamina (19,4 ml, 139,1 mmol) en diclorometano (370 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (15,8 g, 72,3 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 3:1) para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido de color blanco (19 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,77 (s, 1 H), 4,13 (c, 3 H), 2,68 - 2,82 (m, 1 H), 2,60 (d, 2 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H).

Etapa 2: cis/trans-[3-(Metilamino)ciclobutil]metanol

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (9,14 g, 240,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de cis/trans etilo (cis/trans = 10:1) (11,7 g, 48,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (170 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con tetrahidrofurano (1,5 l) y después se enfrió hasta 0~5 °C. Se añadieron pequeñas porciones de Na₂SO₄·10H₂O hasta que el desprendimiento de gas hubo cesado. La mezcla se filtró para retirar los sólidos, que se lavaron con más tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado se concentró a sequedad proporcionando la mezcla del título (cis/trans = 10:1) en forma de un aceite (10 g, >100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,58 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 3,06-3,17 (m, 1 H), 2,34-2,43 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,48-1,57 (m, 2 H).

Etapa 3: cis/trans-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanol

Se añadieron yoduro potásico (173 mg) y trietilamina (13 ml, 93,8 mmol) a una solución de cis/trans-[3-(metilamino)ciclobutil]metanol (6,0 g, 52,1 mmol) en acetona (250 ml). Después, se añadió 4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (14,4 g, 46,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (500 ml). La solución se lavó secuencialmente con agua (300 ml), ácido cítrico acuoso al 2 % (300 ml) y salmuera (300 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la solución se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla del título en forma de un sólido claro (15,3 g, 85 %). Una porción (5,0 g) de la mezcla del cis/trans-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-ciclobutil]metanol se separó por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak-AD:

isómero cis, 4,6 g: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,20 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,83 (d, 2 H), 4,99-4,95 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,34-2,28 (m, 2 H), 2,24-2,19 (m, 1 H), 2,11-2,03 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386,14, encontrado (M + H⁺): 387,3

isómero trans, 0,4 g: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2 H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386,14, encontrado (M + H⁺): 387,3

Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo

A una solución de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanol (20 g, 51,8 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (12,6 g, 103,6 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (14,8 g, 77,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y

después se lavó con agua (500 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (23 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$: 540,150, encontrado ($M + H^+$): 541,3.

5 **Etapas 5:** *S-[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etanotioato*

10 A una solución de tioacetato potásico (678 mg, 5,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-metilbencenosulfonato de [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo (2,0 g, 3,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó hasta 50-55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndose en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Después de secarse sobre Na_2SO_4 la solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 3,02-3,00 (m, 2 H) 2,45-2,44 (m, 2 H), 2,47 (m, 3 H) 2,22 (m, 3 H) 2,21-2,24 (m, 1 H) 1,92-1,87 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{27}H_{24}N_4O_3S_2$: 444,129, encontrado ($M + H^+$): 445,1.

15 **Etapas 6:** *Ácido [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico*

20 A una solución de S-[[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etanotioato (580 mg, 1,31 mmol), en ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,7 ml, 6,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en una solución acuosa al 33 % de bisulfato sódico (1,12 ml) y después, se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió una solución acuosa al 33 % de hidróxido sódico (1,8 ml) para ajustar el pH a 5. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío a aproximadamente 60 °C para proporcionar el compuesto del título (634 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_5S_2$: 450,103, encontrado ($M + H^+$): 451,3.

25 **Etapas 7:** *Cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo*

30 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,3 ml, 3,33 mmol) durante 5 minutos a una solución de ácido cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfónico (150 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. Se añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida a la solución, que después se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con diclorometano anhidro (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título en bruto (170 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{19}H_{21}ClN_4O_4S_2$: 468,069, encontrado ($M + H^+$): 469,2.

35 **Etapas 8:** *N-(cis-3-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

40 A una mezcla de 4,4-difluoropiperidina (77 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (97 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanosulfonilo (150 mg, 0,320 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (80 ml). La solución se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (134 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S_2$: 553,651, encontrado ($M + H^+$): 554,3.

45 **Etapas 9:** *N-(cis-3-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

50 Se combinaron N-(cis-3-[[4,4-difluoropiperidin-1-il]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (134 mg, 0,24 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (51 mg, 1,21 mmol) en una mezcla de etanol (14 ml) y agua (7 ml) y después se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 32,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para $C_{17}H_{23}F_2N_5O_2S$: 399,154, encontrado ($M + H^+$): 400,3.

55 **Ejemplos de referencia 26, 28 y 29.**

Los siguientes compuestos se fabricaron partiendo de cloruro de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolol[2,3-

d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metanosulfonilo (Ejemplo 25, Etapa 7), de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 25, Etapa 8 (sulfonilación) y Etapa 9 (desprotección), sustituyendo 4,4-difluoropiperidina por la amina apropiada en la Etapa 8.

5 **Ejemplo de referencia 26:** 1-[(*cis*-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)-metil]sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

El compuesto del título (31 mg) se preparó usando 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa 9. El compuesto se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (20:1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 4H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₂₄F₃N₅O₃S; 447,155, encontrado (M + H⁺); 448,3.

10 **Ejemplo de referencia 28 y 29:** (3R) y (3S)-1-[(*cis*-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]pirrolidin-3-carbonitrilo

Los compuestos del título (330 mg en total) se prepararon usando pirrolidin-3-carbonitrilo enriquecido como una mezcla escalonada 80:20 de los enantiómeros (3R)-pirrolidin-3-carbonitrilo y (3S)-pirrolidin-3-carbonitrilo enantiómeros en la etapa de sulfonilación y se desprotegió usando el procedimiento del Ejemplo 19, Etapa 2. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1 a 1:10). CL/EM m/z=375,2 (M+1). Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa: 3R-enantiómero (28): 178 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,15, encontrado (M + H⁺); 375,2. Tiempo de retención HPLC quiral = 2,65 minutos enantiómero 3S (29): 31 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374,15, encontrado (M + H⁺); 375,2 tiempo de retención HPLC quiral = 2,53 minutos

Ejemplo de referencia 30: N-{*cis*-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapa 1: N-{*cis*-3-[(Butiltio)metil]ciclobutil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metilo del Ejemplo 25, Etapa 4 (23 g, 42,6 mmol) se agitó en N-metilpirrolidina (100 ml). Después, se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (12,8 g, 85,2 mmol) y 1-butanotiol (7,8 g, 85,2 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 91 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₄N₄S; 304,172, encontrado (M + H⁺); 305,3.

Etapa 2: N-{*cis*-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió N-{*cis*-3-[(Butiltio)metil]ciclobutil]-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (12 g, 39,5 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml), etanol (200 ml) y agua (200 ml). Se añadió peroxomonosulfato potásico (48,6 g, 79,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró; los sólidos se lavaron con una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El filtrado se trató con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió para ajustar el pH a ~7. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 800 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título (11,4 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 3H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₆H₂₄N₄O₂S; 336,162, encontrado (M + H⁺); 337,3

50 **Ejemplo de referencia 31:** N-Metil-N-(*trans*-3-((propilsulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Los compuestos del título se fabricaron como una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (50 mg) partiendo de 4-metilbencenosulfonato de *cis* y *trans*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclobutil]metilo (*cis/trans* = 10:1) (Ejemplo 25, Etapa 4), de acuerdo con procedimientos similares a los del Ejemplo 30, Etapas 1 y 2, usando propano-1-tiol en lugar de butano-1-tiol en la Etapa 2. La mezcla de isómeros *cis* y *trans* se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa eluyendo con gradiente de agua y acetoneitrilo (95:5 a 5:95). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2

Después, los isómeros cis y trans se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa. isómero trans (31), 12 mg: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13-7,12 (m, 1 H), 6,69-6,66 (m, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1 H), 3,46-3,44 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,11-3,09 (m, 2 H), 2,88-2,86 (m, 1 H), 2,75-2,67 (m, 2 H), 2,40-2,38 (m, 2 H), 1,91-1,86 (m, 2 H), 1,12-1,10 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2 isómero cis, 36 mg: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13-7,12 (m, 1 H), 6,70-6,69 (m, 1 H), 5,10-5,20 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,33-3,32 (m, 2 H), 3,08-3,04 (m, 2 H), 2,64-2,61 (m, 3 H), 2,24-2,22 (m, 2 H), 1,90-1,84 (m, 2 H), 1,13-1,09 (m, 3 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322,15, encontrado (M + H⁺); 323,2

Ejemplo de referencia 32: *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-Ciclopropiletil)sulfonil}]\text{metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

Etapa 1: *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-Ciclopropiletil)sulfanil}]\text{metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7- $\{[(4\text{-metilfenil)sulfonil}]\}$ -7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de S- $\{[(\text{cis-3-(metil}\{7-[(4\text{-metilfenil)sulfonil}]\text{-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}]\text{amino)ciclobutil}]\text{metil}\}$ etanotioato Ejemplo 25, Etapa 5 (190 mg, 0,43 mmol) y carbonato potásico (129 mg, 0,94 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C durante 2 minutos. Después, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropiletilo (159 mg, 1,53 mmol) y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (30 ml) y agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando acetato de etilo-éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 31 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₃₀N₄O₂S₂; 470,18, encontrado (M + H⁺); 471,1

Etapa 2: *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-Ciclopropiletil)sulfonil}]\text{metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7- $\{[(4\text{-metilfenil)sulfonil}]\}$ -7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

La mezcla de *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-ciclopropiletil)sulfanil}]\text{-metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7- $\{[(4\text{-metilfenil)-sulfonil}]\}$ -7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina* (24 mg, 0,051 mmol) y peroxomonosulfato potásico (49 mg, 0,079 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml), agua (0,6 ml) y etanol (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bisulfito sódico acuoso, seguido de diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₄H₃₀N₄O₄S₂; 502,17, encontrado (M + H⁺); 503,3

Etapa 3: *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-Ciclopropiletil)sulfonil}]\text{metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

La mezcla de *N*-(*cis*-3- $\{[(2\text{-ciclopropiletil)sulfonil}]\text{metil}\}$ ciclobutil)-*N*-metil-7- $\{[(4\text{-metilfenil)sulfonil}]\}$ -7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina* (49 mg, 0,097 mmol) e hidróxido de litio (30 mg, 1,3 mmol) en agua (5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, se añadió diclorometano (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y un gradiente de acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título (14 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 6,70 (d, 2 H), 5,12-5,09 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,34-3,33 (m, 2 H), 3,20-3,17 (m, 2 H), 2,64-2,61 (m, 3 H), 2,26-2,22 (m, 2 H), 1,75-1,69 (m, 2 H), 0,89-0,86 (m, 2 H), 0,56-0,52 (m, 2 H), 0,18-0,17 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₄N₄O₂S; 348,16, encontrado (M + H⁺); 349,1

Ejemplo de referencia 33: *N*- $\{[(\text{cis-3-}\{[(3,3\text{-Difluorociclobutil)metil}]\text{sulfonil}]\text{-metil}\})\text{ciclobutil}]\}$ -*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

Etapa 1: *N*- $\{[(\text{cis-3-}\{[(3,3\text{-Difluorociclobutil)metil}]\text{sulfanil}]\text{metil}\})\text{ciclobutil}]\}$ -*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de S- $\{[(\text{cis-3-(metil}\{7-[(4\text{-metilfenil)-sulfonil}]\text{-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}]\text{amino)ciclobutil}]\text{metil}\}$ etanotioato, Ejemplo 25, Etapa 5 (250 mg, 0,56 mmol) y carbonato potásico (194 mg, 1,41 mmol) en metanol (100 ml) durante dos minutos a 0 °C seguido de la adición de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (preparado como se describe en el documento WO2004/032834) (310 mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (270 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄S; 352,15, encontrado (M + H⁺); 353,2

Etapa 2: *N*- $\{[(\text{cis-3-}\{[(3,3\text{-Difluorociclobutil)metil}]\text{sulfonil}]\text{metil}\})\text{ciclobutil}]\}$ -*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina*

La mezcla de *N*- $\{[(\text{cis-3-}\{[(3,3\text{-difluorociclobutil)metil}]\text{sulfanil}]\text{-metil}\})\text{ciclobutil}]\}$ -*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*amina* (45 mg, 0,13 mmol) y peroxomonosulfato potásico (157 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), agua (10 ml) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió bisulfito sódico acuoso, seguido de diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las

capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente agua-acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,29 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,39-3,33 (m, 4 H), 2,84 (m, 1 H), 2,76-2,71 (m, 4 H), 2,53 (m, 2 H), 2,37-2,34 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 384,14, encontrado (M + H⁺); 385,1.

Ejemplo de referencia 34A y 34B: (1R, 3R) y (1S, 3S)-[*cis*-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]ciclopentanocarbonitrilo

El compuesto del título mezcla de (1R, 3R) y (1S, 3S)-3-[[*cis*-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]ciclopentano-carbonitrilo se preparó a partir de S-[[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]etanotioato Ejemplo 25, Etapa 5, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30, etapas 1 y 2.

El compuesto del título (180 mg) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos preparativa usando una columna Chiralpak AS:

(1R, 3R) enantiómero 34A: 60 mg, RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1 H), 7,13-7,12 (d, 1 H), 6,70-6,69 (d, 1 H), 5,17-5,11 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 5 H), 3,15-3,11 (m, 1 H), 2,63-2,53 (m, 4 H), 2,37-2,13 (m, 6 H), 2,03-1,91 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, encontrado (M + H⁺); 374,1 (1S, 3S) enantiómero 34B: 27 mg, CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, encontrado (M + H⁺); 374,1

El intermedio 4-metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo usado en la etapa 1 se preparó como se muestra a continuación:

4-metilbencenosulfonato de 3-cianociclopentilo Se añadieron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (6,9 g, 36 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (100 mg) a una solución del compuesto 3-hidroxiciclopentano-carbonitrilo (J. Org.

Chem. 2007, 72, 7423) (2 g, 18 mmol) y trietilamina (5,5 g, 54 mmol) en diclorometano (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,5 g, rendimiento del 11 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₃H₁₅NO₃S; 265,08, encontrado (M + 23); 287,9.

Ejemplo de referencia 35: *N*-metil-*N*-[*cis*-3-([1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina racémica

Etapa 1: 3-[[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]pirrolidin-7-carboxilato de *terc*-butilo

La solución de 4-metilbencenosulfonato de *cis*-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metilo del Ejemplo 25, Etapa 4 (2 g, 3,7 mmol) se agitó en *N*-metilpirrolidina (40 ml). Después, se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (1,13 g, 7,4 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 3-mercapto-pirrolidin-1-carboxílico (1,13 g, 5,6 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 118 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₈H₃₇N₅O₄S₂; 571,23, encontrado (M + H⁺): 572,1.

Etapa 2: *N*-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-*N*-[*cis*-3-([pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 3-[[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g, 4,5 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió una solución 3 M de ácido clorhídrico en metanol (40 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (100:0 a 85:15) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,21 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,29 (s, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,21-3,17 (m, 1 H), 3,04-3,96 (m, 1 H), 2,92-2,9 (m, 1 H), 2,72-2,01 (m, 3 H), 2,50-2,43 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,29-2,15 (m, 2 H), 2,03-2,01 (m, 2 H), 1,98-1,65 (m, 1 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₃H₂₉N₅O₂S₂; 471,18, encontrado (M + 23): 494.

Etapa 3: *N*-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-*N*-[*cis*-3-([1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[(pirrolidin-3-ilsulfanil)metil]ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (472 mg, 1 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron acetona (174 mg, 3 mmol), tamices moleculares de 4Å (40 mg) y cianoborohidruro sódico (189 mg, 3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con diclorometano (70 ml) y agua (70 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₃₅N₅O₂S₂; 513,22, encontrado (M + H⁺); 514,1.

Etapa 4: *N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La mezcla de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,0 mmol) y peroxomonosulfato potásico (1,23 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), agua (10 ml) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (420 mg, 90 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₆H₃₅N₅O₄S₂; 545,21, encontrado (M + H⁺): 546,3.

Etapa 5: *N-Metil-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]-ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La mezcla de N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[[1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]sulfonil]metil]ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (330 mg, 0,6 mmol) e hidróxido de litio (126 mg, 3 mmol) en una mezcla de agua (5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente de agua y acetonitrilo (95:5 a 5:95) para dar el compuesto del título (89 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 3 H), 3,05-3,22 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,12 (d, 6H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₉H₂₉N₅O₂S; 391,20, encontrado (M + H⁺); 392,3

Ejemplo de referencia 36: *N-(cis-3-[[3-Cloro-4-fluorofenil]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *N-(cis-3-[[3-Cloro-4-fluorofenil]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de 3-cloro-4-fluorotiofenol (93 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso al 50 % (44 mg, 0,55 mmol) y etanol (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 4-metilbencenosulfonato de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metilo del Ejemplo 25, Etapa 4 (200 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla combinada se calentó a 40 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por columna de sílice eluyendo con un gradiente de heptanos y acetato de etilo (90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 49,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,97-5,07 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,89 (s, 1 H), 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,19-2,30 (m, 2 H).

Etapa 2: *N-(cis-3-[[3-Cloro-4-fluorofenil]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

A una solución de N-(cis-3-[[3-cloro-4-fluorofenil]sulfonil]metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (75 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (107 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y amoniaco 2 M en metanol (80:20) para obtener el compuesto del título (48 mg, 59,2 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,31 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,18-5,10 (m, 1 H), 4,15-4,09 (m, 1 H), 3,32 (m, 5 H), 2,59-2,54 (m, 2 H), 2,44-2,42 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₁₈ClFN₄O₂S; 408,08, encontrado (M + H⁺); 409

Ejemplo de referencia 37: *2-[[cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo*

Etapa 1: *2-[[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo*

Se añadieron 1,8-diazabicycloundec-7-eno (24,6 g, 161 mmol) y 2-mercapto-isonicotinonitrilo (16,1 g, 118 mmol) a una solución de metanosulfonato de [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metilo (50 g, 110 mmol) en N-metilpirrolidina (250 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió 2-mercaptoisonicotinonitrilo adicional (8,1 g, 59 mmol) para conducir la reacción a la finalización. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C y después la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota

de agua. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (45,8 g, 82,8 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₂₅H₂₄N₆O₂S₂; 504,14, encontrado (M + H⁺); 505,1

Etapa 2: 2-[[{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil]sulfanil]piridin-4-carbonitrilo

- 5 A una solución de 2-[[{cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino}ciclobutil}metil]sulfanil]piridin-4-carbonitrilo (45,3 g, 89,8 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se le añadió una solución 1 M fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (269 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua gota a gota durante 45 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla de tetrahidrofurano al 20 % (33 ml) y agua (97 ml).
10 La torta húmeda se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (25 g, 79 %). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₁₈N₆S₂; 350,13, encontrado (M + H⁺); 351,1

Etapa 3: 2-[[{cis-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metil]sulfonil]piridin-4-carbonitrilo

- 15 Se añadió lentamente peroxomonosulfato potásico (236,8 g, 385,2 mmol) a una mezcla de 2-[[{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metil]sulfanil]piridin-4-carbonitrilo (22,5 g, 64,2 mmol) en metanol (337 ml) y agua (56 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 3 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió usando una solución acuosa al 10 % de bisulfato sódico (40 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico hasta que el pH fue de 4 a 5. El material se filtró y se aclaró con agua. La torta del filtro húmeda se secó al vacío a 40 °C para dar un sólido de color blanquecino. Este material se recogió en tetrahidrofurano (50 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el sólido, que se secó al vacío a 40 °C hasta el compuesto del título en forma de un polvo de color castaño claro (17,3 g, 70,46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,97 (s, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H) 7,1 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,13-5,08 (m, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,54-2,48 (m, 3 H), 2,09-2,07 (m, 2 H). CL/EM (masa exacta) calculado para C₁₈H₁₈N₆O₂S₂; 382,12, encontrado (M + H⁺); 383,1.

25 **Ejemplo 38. 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida**

Etapa 1: 2-Metil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida

- 30 Se añadió trietilamina (62,0 g, 0,613 mol) a una solución de clorhidrato de cis-N-metil-N-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutano-1,3-diamina (22,2 g, 0,102 mol) en diclorometano (250 ml). Se añadió cloruro de 2-metil-tiazol-5-sulfonilo (28,0 g, 0,142 mol) en diclorometano (250 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente a la mezcla de reacción. Después de 1,5 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en 4:1 de acetato de etilo:diclorometano (400 ml). La solución se filtró a través de un lecho de sílice de 40 g, aclarándose con acetato de etilo (800 ml) y diclorometano (100 ml). El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar un sólido (59 g). El sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo de 1:1 de diclorometano:acetato de etilo a acetato de etilo puro para dar el compuesto del título (44,4 g, 81 %); m/z (CI) 533 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida

- 40 Se añadió hidróxido de litio (12,1 g, 0,505 mol) en agua (290 ml) a 2-metil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida (43,8 g, 82,2 mmol) en alcohol isopropílico (435 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró aclarando con agua (145 ml). El filtrado del pH se ajustó a 6-7 usando ácido clorhídrico acuoso 6 M. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (370 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. El disolvente se recogió por filtración, se lavó con agua fría (150 ml), después se secó al vacío a 60 °C durante una noche para dar el compuesto del título (25,0 g, 80 %); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,66-11,71 (1 H), 8,44-8,47 (1 H), 8,11-8,08 (2 H), 7,16-7,17 (1 H), 6,63-6,65 (1 H), 4,86-4,94 (1 H), 3,58-3,68 (1 H), 3,22 (3 H), 2,74 (3 H), 2,40-2,46 (2 H), 2,10-2,18 (2H). m/z (CI) 379 [M+H]⁺.

Evaluación biológica

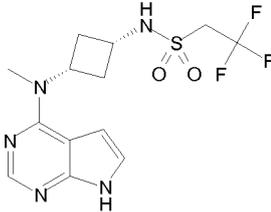
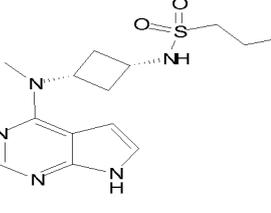
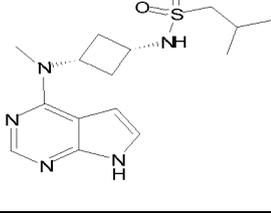
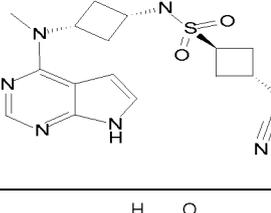
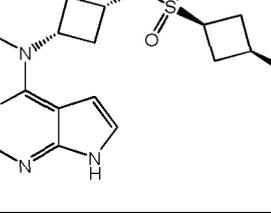
Ensayo enzimático Caliper de JAK con ATP 1 mM

- 50 El artículo de ensayo se solubilizó en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración madre de 30 mM. Se creó una dilución en serie semilogarítmica de 11 puntos en DMSO con una concentración máxima de 600 μM. La placa de los compuestos de ensayo también contenía pocillos de control positivo que contenían un inhibidor conocido para definir la inhibición al 100% y pocillos de control negativo que contenían DMSO para definir la falta de inhibición. Las placas de compuesto se diluyeron de 1 a 60, dando como resultado una concentración máxima del compuesto de ensayo de 10 μM y una concentración de DMSO del 2%.

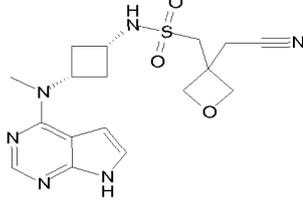
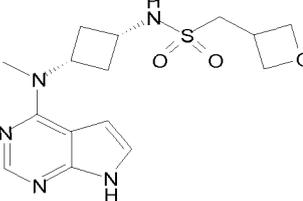
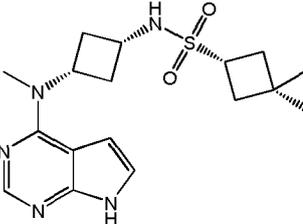
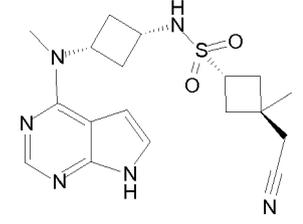
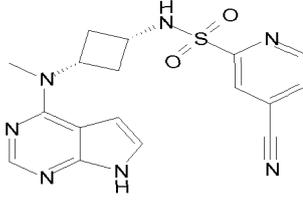
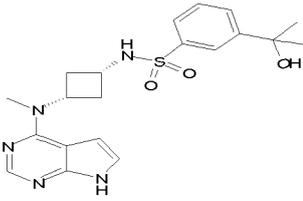
- 55 El artículo de ensayo y los controles de ensayo se añadieron a una placa de 384 pocillos. Las mezclas de reacción

5 contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01%, Tween 20 al 0,0005%, ATP 1 mM y sustrato de péptido 1 μ M. Los ensayos de JAK1 y TYK2 contenían 1 μ M del péptido IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) y los ensayos de JAK2 y JAK3 contenían 1 μ M del péptido JAKtide (FITC-KGGEEYYFELVKK). Los ensayos se iniciaron mediante la adición de las enzimas JAK1 20 nM, JAK2 1 nM, JAK3 1 nM o TYK2 1 nM y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas para JAK1, 60 minutos para JAK2, 75 minutos para JAK3 o 135 minutos para TYK2. Las concentraciones enzimáticas y los tiempos de incubación se optimizaron para cada preparación de nueva enzima y se modificaron ligeramente con el paso del tiempo para asegurar una fosforilación del 20%-30%. Los ensayos se detuvieron con una concentración final de EDTA 10 mM, reactivo de recubrimiento al 0,1% y HEPES 100 mM, pH=7,4. Las placas de ensayo se colocaron en un instrumento Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) y se muestreó cada pocillo usando condiciones de separación adecuadas para medir el péptido no fosforilado y fosforilado.

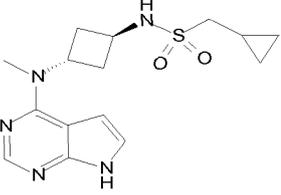
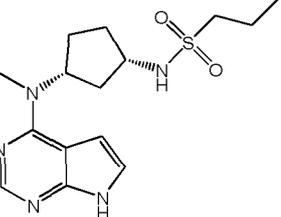
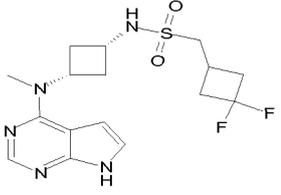
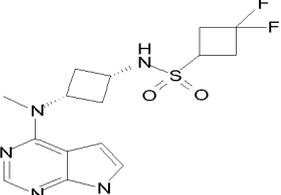
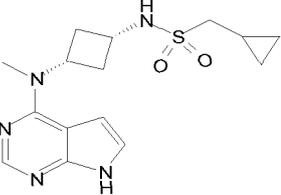
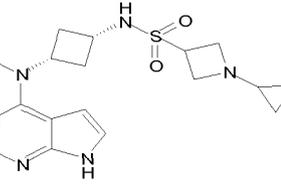
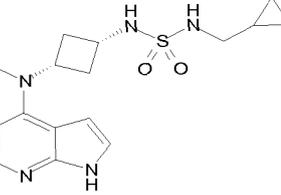
Tabla 1. Datos para el ensayo enzimático Caliper™ de JAK con ATP 1 mM.

Estructura	Ejemplo	CI ₅₀ (nM) de JAK1	CI ₅₀ (nM) de JAK2	CI ₅₀ (nM) de JAK3	CI ₅₀ (nM) de Tyk2
	1	22	381	>9220	1020
	2	29	803	>10000	1250
	3	14	542	>10000	479
	4B	6	607	>10000	965
	4A	18	1400	>10000	2710

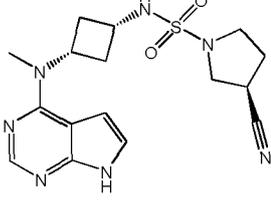
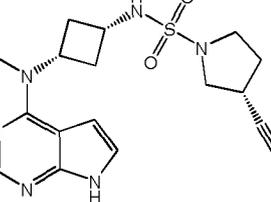
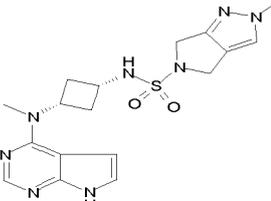
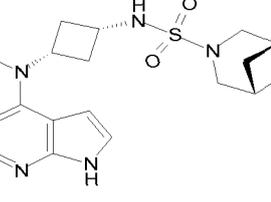
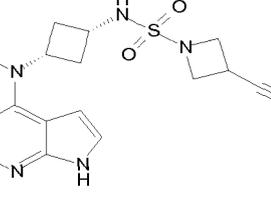
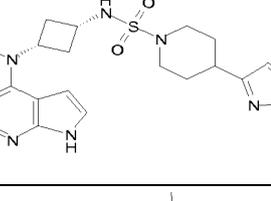
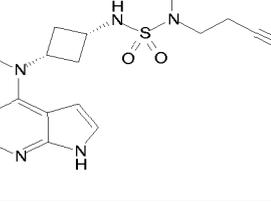
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	5	6	313	8090	878
	6	28	933	>10000	2380
	7A	31	2020	>10000	5240
	7B	16	750	>10000	2440
	8	3	700	>10000	260
	9	231	5630	>10000	6670

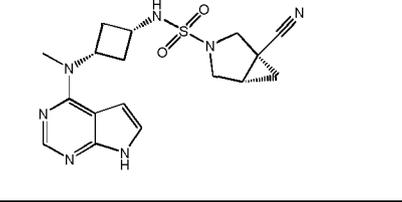
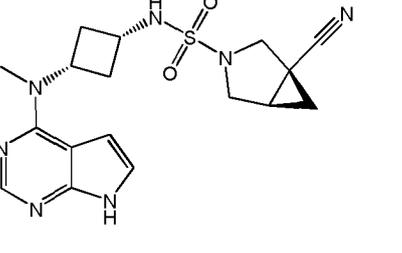
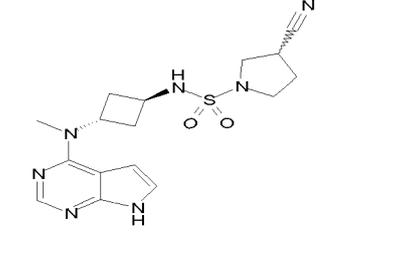
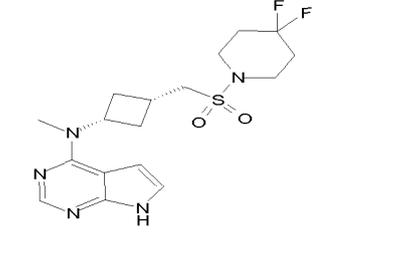
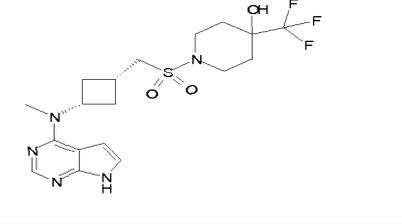
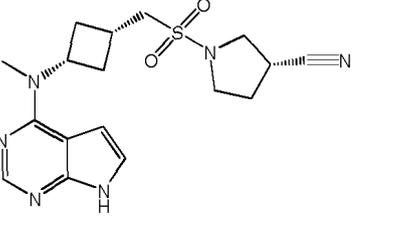
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	10	1030	7180	>10000	>10000
	11	29	574	5950	2040
	12	6	413	>9670	770
	13	5	177	8840	323
	14	42	1200	>10000	1870
	15	6	597	>10000	4910
	16	51	1100	>10000	1780

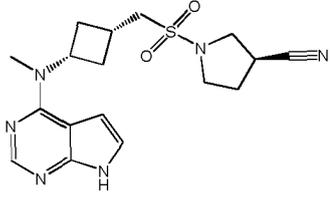
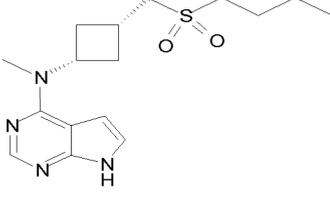
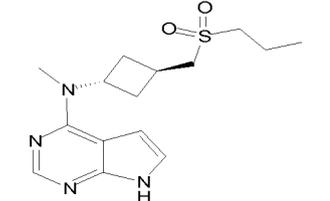
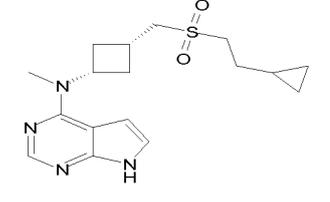
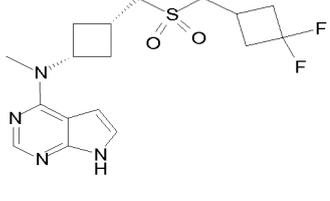
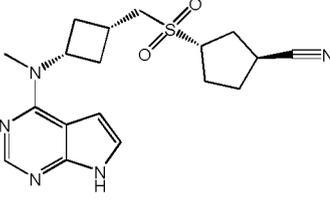
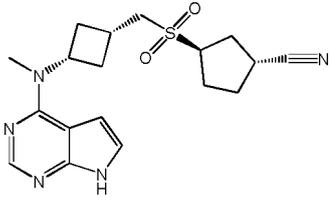
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	17A	5	308	>10000	337
	17B	13	434	>9770	1120
	18	46	1080	>10000	7380
	19	34	1150	>10000	2030
	20	4	171	5500	332
	21	1	52	3120	365
	22	22	412	>10.000	1190

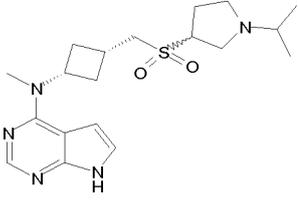
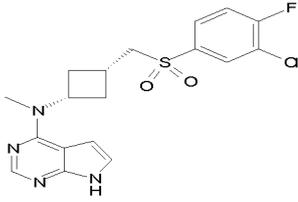
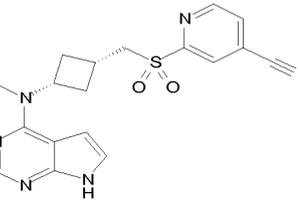
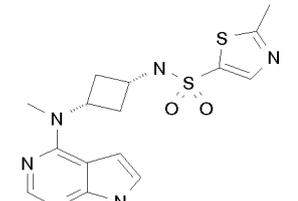
(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	23	8	551	>10000	565
	27	17	987	>10000	1970
	24	241	3370	>10000	7870
	25	9	373	>10000	713
	26	6	88	1880	358
	28	5	179	5270	444

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	29	17	372	>9930	1100
	30	9	220	>6710	553
	31	67	946	>10000	3610
	32	14	426	>10000	1460
	33	5	161	6570	582
	34B	9	309	>10000	840
	34A	37	801	>10000	3280

(continuación)

Estructura	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de JAK1	Cl ₅₀ (nM) de JAK2	Cl ₅₀ (nM) de JAK3	Cl ₅₀ (nM) de Tyk2
	35	106	3760	>10000	>10000
	36	4	85	3190	242
	37	6	569	>8880	418
	38	4,6	512	>10000	546

Ensayo de fosforilación de STAT3 inducido por IFN-alfa de HWB

Los artículos de ensayo se prepararon en forma de soluciones madre 30 mM en DMSO al 100% y después se diluyeron a 5 mM. Se creó una dilución en serie de 10 puntos a 2,5 en DMSO con una concentración máxima de 5 mM. Se efectuó una dilución adicional añadiendo 4 µl de las soluciones de artículo de ensayo anteriores en 96 µl de PBS con una concentración máxima de 200 µM.

A una placa de polipropileno de 96 pocillos (VWR 82007-292) se le añadieron 90 µl de HWB por cada pocillo, seguido de la adición de 5 µl de soluciones de artículo de ensayo preparadas anteriormente para dar una concentración máxima de 10 µM. La placa se mezcló e incubó durante 45 minutos a 37°C. A cada pocillo se le añadieron 5 µl de IFN alfa humano (IFN universal de tipo I, R&D Systems n.º 11200-2; concentración final de 5000U/ml) o D-PBS (control sin estimulación), se mezcló y se incubó durante 15 minutos a 37°C. La reacción se inactivó añadiendo tampón de lisis/fijación [tampón de lisis/fijación BD Phosflow 5x (BD n.º 558049)] a todos los pocillos a razón de 1000 µl/pocillo y se incubó durante 20 minutos a 37°C; después de lavar con tampón de FACS [D-PBS (Invitrogen n.º de cat. 14190) que contenía BSA al 0,1 % y azida sódica al 0,1%], se añadieron 400 µl de metanol al 90%/agua enfriado en hielo a cada pocillo y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. Se efectuó un lavado más con tampón FACS frío y finalmente se resuspendieron todas las muestras en 250 µl/pocillo del anticuerpo anti-fosfo-STAT3 (pY705) conjugado con Alexa Fluor 647 (BD n.º 557815) a una dilución 1:125 en tampón FACS. Después de incubar durante una noche a 4 grados, se transfirieron todas las muestras a una placa de polipropileno de fondo en U de 96 pocillos (Falcon n.º 353077) y se comprobaron mediante una máquina de citometría de flujo. Los valores de Cl₅₀ obtenidos para los ejemplos 1 a 9, 11-23, 25-38 se encontraban en el intervalo de 22 a 2610 nM.

Ensayo de proliferación de linfocitos T caninos *in vitro*

5 La activación de linfocitos T desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, así como en el asma, las alergias y el prurito. Ya que la activación de los linfocitos T puede desencadenarse, en parte, por citocinas que señalizan a través de la ruta de JAKSTAT, un inhibidor de JAK podría ser eficaz contra dichas enfermedades que implican una activación aberrante de linfocitos T.

10 Procedimientos: Se recogió sangre completa canina en tubos de heparina sódica de 29 perros de raza beagle y 23 perros de raza mixta. La sangre completa (20 µl) se sembró en placas de 96 pocillos (Costar 3598) con 180 µl de medio (RPMI 1640, Gibco n.º 21870-076, con suero bovino fetal inactivado por calor al 1%, Gibco n.º 10082-39, 292 µg/ml de L-glutamina, Gibco n.º 250030-081, 100 u/ml de penicilina y 100 µg de estreptomina por ml, Gibco n.º 15140-122) que contenía control de vehículo o compuesto de ensayo (0,001 a 10 µM), concanavalina A (ConA; 1 µg/ml, Sigma C5275), e interleucina 2 canina (IL-2; 50 ng/ml, R&D Systems 1815-CL/CF). Los pocillos que contenían sangre completa, medio con control de vehículo y sin ConA o IL-2 se usaron como controles de fondo. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 horas. Se añadió timidina tritiada, 0,4 µCi/pocillo (Perkin Elmer, Net027A-005MC), durante 20 horas adicionales. Las placas se congelaron y después descongelaron, se lavaron y se filtraron usando un recolector de células Brandel MLR-96 y mallas de filtro prehumedecidas (Wallac 1205-401, Perkin Elmer). Los filtros se secaron a 60°C durante una hora (horno de convección Precision 16EG) y se colocaron dentro de bolas para muestras de filtro (Wallac 1205-411, Perkin Elmer) con 10 ml de aditivo de centelleo (Wallac 1205-440, Perkin Elmer). Los filtros sellados se contaron en un contador de centelleo líquido LKB Wallac 1205 Betaplate. Los datos se recogieron mediante el programa Gterm Betaplate, v1.1 y se transformaron en porcentaje de inhibición, calculado usando las siguientes fórmulas:

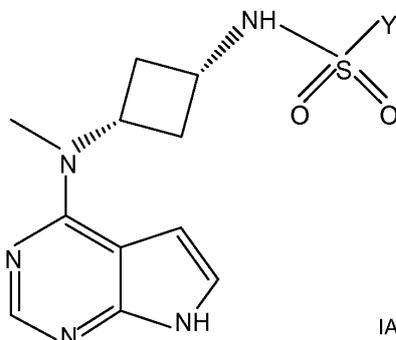
$$20 \quad 100 - \frac{[(\text{media de cpm de tratamiento con fármaco}) - (\text{media de cpm de fondo})]}{[(\text{media de cpm de tratamiento sin fármaco}) - (\text{media de cpm de fondo})]} \times 100 = \% \text{ de inhibición}$$

Los datos se presentaron gráficamente como porcentaje de inhibición usando GraphPad Prism 4.0, y se ajustaron las curvas de CI_{50} usando un análisis de punto a punto.

25 El ejemplo 38 tuvo una CI_{50} de 48,5 nM en este ensayo. Estos datos sugieren que los compuestos de la presente invención son eficaces para inhibir la proliferación de linfocitos T, una característica clave en las enfermedades que surgen a causa de la desregulación de JAK.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Y es $-A-R^5$, en el que A es un enlace, $-(CH_2)_k-$ o $-(CD_2)_k-$ y R^5 es un alquilo cadena de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o $-NR_aR_b$, o es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , CN, hidroxilo, CF_3 , $-OR_e$, $-NR_eR_f$, $-S(O)_pR_e$ y cicloalquilo C_3-C_6 , en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, $CONH_2$ y SO_2CH_3 , en el que (a) R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)arilo, heteroarilo o (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, en el que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_c , o (b) R_a y R_b juntos forman una cadena que comprende $-(CR_cR_d)_y-$, en el que R_c y R_d son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , arilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)arilo, heteroarilo, (alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6)heteroarilo, halo, CN, hidroxilo, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$ o $-S(O)_pR_e$; en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en los que dicho alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, CF_3 y $CONH_2$; j es 2, 3, 4 o 5; k es 1, 2; 3 o 4; y p es 0, 1 o 2;

25 en una forma farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmune de un mamífero o que son antiinflamatorios.

2. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto en el que A es un enlace y R^5 es un alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o arilo.

30 3. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto en el que A es un enlace o $-(CH_2)_k-$, y R^5 es cicloalquilo C_3-C_6 en el que dicho cicloalquilo C_3-C_6 además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 y CN en el que dicho alquilo y cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, CN, hidroxilo, $CONH_2$ y SO_2CH_3 ; en el que k es 1, 2 o 3.

35 4. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto en el que A es un enlace o $-(CH_2)_k-$, y R^5 es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado, saturado o parcialmente saturado que contiene un total de cinco a once átomos que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho alquilo, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o estructura de anillo monocíclico o bicíclico además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , CN, hidroxilo, CF_3 , $-NR_aR_b$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ y cicloalquilo C_3-C_6 ; en el que k es 1, 2 o 3.

5. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 4-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida;
2,2,2-trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-etanosulfonamida;

- 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}propano-1-sulfonamida;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metanosulfonamida;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidín-3-sulfonamida;
 5 3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidín-1-sulfonamida;
 (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-
 sulfonamida;
 (3R)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirrolidin-1-sulfonamida;
 (3S)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirrolidin-1-sulfonamida;
 10 N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-(oxetan-3-il)metano-sulfonamida;
 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metano-sulfonamida;
 cis-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutano-sulfonamida;
 (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-
 sulfonamida;
 15 (1R,5R)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-
 sulfonamida;
 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutano-sulfonamida;
 1-[3-(cianometil)oxetan-3-metil-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-
 metanosulfonamida;
 20 cis-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutanosulfonamida
 trans-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida;
 diamida N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)sulfúrica;
 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benceno-sulfonamida;
 diamida N-(ciclopropilmetil)-N'-(cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)sulfúrica;
 25 N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida;
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-
 sulfonamida; y
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida; o, una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 6. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la
 misma.
7. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propano-1-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 8. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-
 [metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable
 de la misma.
9. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-
 [metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la
 40 misma.
10. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es N-{cis-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-(oxetan-3-il)metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la
 misma.
- 45 11. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es (3R)-1-[(cis-3-[metil(7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]pirrolidin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo.
12. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del misma.
- 50 13. La combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula IA es (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-
 [metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida o una sal
 farmacéuticamente aceptable de la misma.
14. La combinación de la reivindicación 1, en la que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan
 de entre ciclosporina A, rapamicina, tacrolimus, leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato, azatioprina,
 daclizumab, OKT3, AtGam, aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios.
- 55 15. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el compuesto de fórmula IA o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más agentes adicionales se administran como parte de formas
 de dosificación iguales o separadas, a través de las mismas o diferentes vías de administración, y en los mismos o
 diferentes calendarios de administración.