

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 213**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2015 PCT/JP2015/063504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15174376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2015 E 15791895 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3144309**

54 Título: **Compuesto tricíclico e inhibidor de JAK**

30 Prioridad:

14.05.2014 JP 2014100712

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

24.02.2020

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL CORPORATION (100.0%)
5-1, Nihonbashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**WATANABE, TSUNEO;
TAKAHASHI, KEIJI;
HAYASHI, KEISHI;
NAKAMURA, TAKANORI;
MINAMI, MASATAKA;
KURIHARA, KAZUNORI;
YAMAMOTO, AKIO;
NISHIMURA, TAKUYA;
UNI, MIYUKI;
KAMIYAMA, TOSHIHIKO y
IWAMOTO, SHUNSUKE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 744 213 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**Compuesto tricíclico e inhibidor de JAK****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos tricíclicos que tienen actividades inhibitoras de JAK.

Técnica anterior

10 La familia JAK (Janus quinasa) es una familia de tirosina quinasa que consta de cuatro miembros, JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk (tirosina quinasa) 2 y desempeña un papel importante en la señalización de citoquinas al fosforilar STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción).

15 Los análisis de ratones con JAK1 inactivado y células con deficiencia de JAK1 sugieren la participación de JAK1 en varias vías de señalización mediadas por receptores tales como IFN (Interferón) α , IFN β , IFN γ , IL (interleucina)-2, IL-4, IL-6, IL-7 y señalización de IL-15 (Documento No Relacionado con Patentes 1). Por lo tanto, la regulación de las respuestas inflamatorias a través de estas vías de señalización es terapéuticamente prometedora para el tratamiento de enfermedades que implican la activación de macrófagos y linfocitos, tales como enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplantes de órganos agudos y crónicos.

20 Los análisis de ratones con JAK2 inactivado y células deficientes en JAK2 sugieren la participación de JAK2 en diversas vías de señalización mediadas por receptores tales como la señalización asociada a EPO (Eritropoyetina), TPO (Trombopoyetina), IFN γ , IL-3 y GM-CSF (Factor estimulante de colonias de Granulocitos y Macrófagos) (documentos no de patente 2, 3 y 4). Se supone que estas vías de señalización median la diferenciación de las células progenitoras de eritrocitos o trombocitos en la médula ósea.

25 Mientras tanto, se sugiere que una sustitución de la fenilalanina-617 por valina en JAK2 se asocia con enfermedades mieloproliferativas (Documento No Relacionado con Patentes 2). Por lo tanto, la regulación de la diferenciación de las células progenitoras mieloides a través de estos mecanismos es terapéuticamente prometedora para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas crónicas.

30 JAK3 desempeña un papel importante en diversas vías de señalización mediadas por el receptor, tal como la señalización de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 al asociarse de forma no covalente con la cadena γ común (Documentos No Relacionados con Patentes 5 y 6).

35 Los niveles bajos de proteína JAK3 o defectos en el gen de la cadena γ común observados en pacientes con una inmunodeficiencia llamada Inmunodeficiencia Combinada Severa Ligada al Cromosoma X (XSCID) sugieren que el bloqueo de la vía de señalización de JAK3 conduce a inmunosupresión (Documentos No Relacionados con Patentes 7 y 8).

40 Los experimentos con animales indican la importancia de JAK3 no solo en la maduración de los linfocitos B y T sino también en el mantenimiento de las funciones de los linfocitos T. Por lo tanto, la regulación de las respuestas inmunitarias a través de este mecanismo es una terapia prometedora para las enfermedades linfoproliferativas de células T, tales como el rechazo de trasplantes de órganos y las enfermedades autoinmunitarias.

45 En las células de leucemias y linfomas y las células de muchos cánceres sólidos, las JAK y STAT se activan constitutivamente (Documento No Relacionado con Patentes 9). Esto indica que se espera que los inhibidores de JAK curen el cáncer y la leucemia al suprimir el crecimiento de células cancerosas.

50 Se informa que el inhibidor de JAK CP-690, 550 ha mejorado la patología de la artritis reumatoide y la psoriasis en pruebas clínicas (Documentos No Relacionados con Patentes 10 y 11) y ha suprimido el rechazo en un modelo de mono de trasplante de riñón e inflamación de las vías respiratorias en un modelo de asma murino (Documentos No Relacionados con Patentes 12 y 13).

55 A partir de estos hallazgos, se considera que la inmunosupresión por inhibidores de JAK es útil para la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la reacción de injerto contra anfitrión posterior al trasplante, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas. Aunque se han informado sobre compuestos que tienen una acción inhibitora de JAK distinta de CP-690, 550 (Documentos Relacionados con Patentes 1 a 15), se exige el desarrollo de más de tales compuestos.

60 El Documento Relacionado con Patentes 15 informa sobre algunos compuestos heterocíclicos tricíclicos que tienen acción inhibitora de JAK, pero no tiene una descripción específica de los compuestos de la presente invención.

Documentos de la técnica anterior**Documentos relacionados con patentes**

- 5 Documento de Patente 1: WO2001/042246
 Documento de Patente 2: WO2007/007919
 Documento de Patente 3: WO2007/077949
 Documento de Patente 4: WO2008/084861
 Documento de Patente 5: WO2009/152133
 10 Documento de Patente 6: WO2010/119875
 Documento de Patente 7: WO2011/045702
 Documento de Patente 8: WO2011/068881
 Documento de Patente 9: WO2011/068899
 Documento de Patente 10: WO2011/075334
 15 Documento de Patente 11: WO2011/086053
 Documento de Patente 12: WO2012/085176
 Documento de Patente 13: WO2012/127506
 Documento de Patente 14: WO2012/149280
 Documento de Patente 15: WO2013/024895

20

Documentos no relacionados con patentes

- Documento No Relacionado con Patentes 1: J. Immunol., 2007, 178, pág. 2623-2629
 Documento No Relacionado con Patentes 2: Pathol. Biol., 2007, 55, pág. 88-91
 25 Documento No Relacionado con Patentes 3: Cáncer Genet. Cytogenet., 2009, 189, pág. 43-47
 Documento No Relacionado con Patentes 4: Semin. Cell. Dev. Biol., 2008, 19, pág. 385-393
 Documento No Relacionado con Patentes 5: Cell, 2002, 109, pág. S121-131
 Documento No Relacionado con Patentes 6: Science, 2002, 298, pág., 1630-1634
 Documento No Relacionado con Patentes 7: Nature, 1995, 377, pág. 65-68
 30 Documento No Relacionado con Patentes 8: Science, 1995, 270, pág. 797-800
 Documento No Relacionado con Patentes 9: JAK-STAT., 2013, 2, e23828
 Documento No Relacionado con Patentes 10: Arthritis Rheum., 2009, 60, pág. 1895-1905
 Documento No Relacionado con Patentes 11: J Invest. Dermatol., 2009, 129, pág. 2299-2302
 Documento No Relacionado con Patentes 12: Science, 2003, 302, pág. 875-878
 35 Documento No Relacionado con Patentes 13: EUR. J. Pharmacol., 2008, 582, pág. 154-161

Descripción de la invención**Problema técnico**

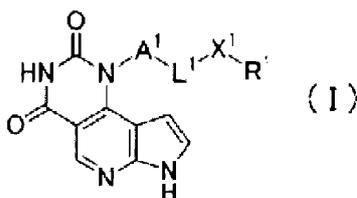
- 40 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos farmacológicos que tengan excelentes actividades inhibitoras de JAK útiles para la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y enfermedades alérgicas.

Solución a los problemas

- Como resultado de su extensa investigación en busca de nuevos compuestos de bajo peso molecular que tengan actividades inhibitoras de JAK, los autores de la presente invención descubrieron que los compuestos de la presente invención tienen altas actividades inhibitoras sobre la señalización de citocinas a través de la familia JAK en sangre completa humana o de rata y completaron la presente invención. A saber, la presente invención proporciona lo siguiente.

50

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



55

[en donde A¹ es un grupo cicloalquileo C₃-C₇, L¹ es un grupo alquileo C₁-C₆, X¹ es O o NH, y cuando X¹ es O, R¹ es un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cianoalquilo C₁-C₆ o un grupo cianoalquilo C₁-C₆, y cuando

X^1 es NH, R^1 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_4], un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(2) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde L^1 es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(3) El compuesto de acuerdo con los apartados (1) o (2), en donde A^1 es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde X^1 es O, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con el apartado (4), en donde R^1 es un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(6) El compuesto de acuerdo con el apartado (4), en donde R^1 es un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(7) 1-{trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

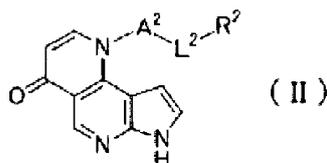
(8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde X^1 es NH, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(9) El compuesto de acuerdo con el apartado (8), en donde R^1 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(10) 3-[[trans-4-(2,4-Dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(11) (R)-3-[[trans-4-(2,4-Dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(12) Un compuesto representado por la fórmula (II):



[en donde A^2 es un grupo cicloalquileo C_3-C_7 , L^2 es un grupo alquileo C_1-C_6 y R^2 es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_4 y grupos haloalquilo C_1-C_4), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(13) El compuesto de acuerdo con el apartado (12), en donde L^2 es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

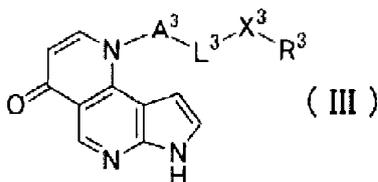
(14) El compuesto de acuerdo con el apartado (12) o (13), en donde A^2 es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(15) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (12) a (14), en donde R^2 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), un tautómero o farmacéuticamente aceptable sal del compuesto o un solvato del mismo.

(16) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (12) a (15), en donde R^2 es un grupo pirazolilo (el grupo pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(17) 1-{trans-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona, un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(18) Un compuesto representado por la fórmula (III):



[en donde A^3 es un grupo cicloalquileo C_3-C_7 , L^3 es un grupo alquileo C_1-C_6 , X^3 es O o NH, y cuando X^3 es O, R^3 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6 , y cuando

X^3 es NH, R^3 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6], un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(19) El compuesto de acuerdo con el apartado (18), en donde L^3 es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(20) El compuesto de acuerdo con el apartado (18) o (19), en donde A^3 es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(21) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (18) a (20), en donde X^3 es O, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(22) El compuesto de acuerdo con el apartado (21), en donde R^3 es un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cianohaloalquilo C_1-C_4 , un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(23) El compuesto de acuerdo con el apartado (21), en donde R^3 es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(24) El compuesto de acuerdo con el apartado (21), en donde R^3 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(25) 1-{trans-4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona, un tautómero o farmacéuticamente aceptable sal del compuesto o un solvato del mismo.

(26) 1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona, un tautómero o farmacéuticamente aceptable sal del compuesto o un solvato del mismo.

(27) 4,4,4-Trifluoro-3-{{trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metoxi}butanonitrilo, un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(28) (R)-4,4,4-Trifluoro-3-{{trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metoxi}butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(29) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (18) a (20), en donde X^3 es NH, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(30) El compuesto de acuerdo con el apartado (29), en donde R^3 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_4 , un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(31) El compuesto de acuerdo con el apartado (29), en donde R^3 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(32) 4,4,4-Trifluoro-3-({trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metil)amino}butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(33) (R)-4,4,4-Trifluoro-3-({trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metil)amino}butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

(34) Un inhibidor de JAK que contiene el compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (33), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.

(35) Un agente preventivo, terapéutico o mejorador para enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, que contiene el compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (33), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.

(36) Un agente terapéutico para la artritis reumatoide, que contiene el compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (33), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.

(37) Un medicamento que contiene el compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (33), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención ha permitido proporcionar nuevos compuestos tricíclicos que tienen una excelente acción inhibidora de JAK y son especialmente útiles para la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y enfermedades alérgicas.

Descripción de las realizaciones

Ahora, se describirá con más detalle la presente invención.

En la presente invención, "n-" denota normal, "i-" denota iso, "s-" y "sec" denotan secundario, "t-" y "terc-" denotan

terciario, "c-" denota ciclo, "o-" denota orto, "m-" denota meta, "p-" denota para, "cis-" denota un isómero cis, "trans-" denota un isómero trans, "rac" y "racemato" denotan racemato, "Ph" denota fenilo, "Py" denota piridilo, "Me" denota metilo, "Et" denota etilo, "Pr" denota propilo, "Bu" denota butilo, "Boc" denota terc-butoxicarbonilo, "Ms" denota metanosulfonilo, "Tf" denota trifluorometanosulfonilo, "Ts" denota p-toluenosulfonilo, "SEM" denota [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, "TIPS" denota triisopropilsililo, "TMS" denota trimetilsililo y "Ac" denota acetilo.

En primer lugar, se explicarán los términos usados en la presente memoria para la descripción de las estructuras químicas.

10 Un "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un "grupo alquilo C₁-C₄" es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo o un grupo t-butilo.

15 Un "grupo alquilo C₁-C₆" es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de uno a seis átomos de carbono, y además del "grupo alquilo C₁-C₄" específico mencionado anteriormente, se pueden mencionar un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo o similares.

20 Un "grupo cianoalquilo C₁-C₆" es un grupo derivado del "grupo alquilo C₁-C₆" mencionado anteriormente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno en una o varias posiciones arbitrarias por uno o más grupos ciano. Como ejemplos específicos, se puede mencionar un grupo cianometilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 1-cianopropan-2-ilo, un grupo 2-cianopropan-2-ilo, un grupo 3-cianopropilo, un grupo 1,3-dicianopropan-2-ilo, un grupo 1-cianobutan-2-ilo, un grupo 4-cianobutilo, un grupo 5-cianopentilo, un grupo 6-cianohexilo y similares.

25 Un "grupo haloalquilo C₁-C₄" es un grupo derivado del "grupo alquilo C₁-C₄" mencionado anteriormente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno en una o varias posiciones arbitrarias por uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Como ejemplos específicos, se puede mencionar un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoropropilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 4-yodobutilo y similares.

30 Un "grupo haloalquilo C₁-C₆" es un grupo derivado del "grupo alquilo C₁-C₆" mencionado anteriormente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno en una o varias posiciones arbitrarias por uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Como ejemplos específicos, además del "grupo haloalquilo C₁-C₄" específico mencionado anteriormente se puede mencionar un grupo haloalquilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo, un grupo 6,6,6-trifluorohexilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 6-bromohexilo y similares.

40 Un "grupo cianohaloalquilo C₁-C₄" es un grupo derivado del "grupo haloalquilo C₁-C₄" C mencionado anteriormente reemplazando uno o más átomos de hidrógeno en una o varias posiciones arbitrarias por uno o más grupos ciano. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar un grupo 1-ciano-2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 4-ciano-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo y similares.

45 Un "grupo cianohaloalquilo C₁-C₆" es un grupo derivado del "grupo haloalquilo C₁-C₆" mencionado anteriormente mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno en una o varias posiciones arbitrarias por uno o más grupos ciano. Como ejemplos específicos, además del "grupo cianohaloalquilo C₁-C₄" específico mencionado anteriormente, se pueden mencionar un grupo 5-ciano-1,1,1-trifluoropentan-2-ilo, un grupo 6-ciano-1,1,1-trifluorohexan-2-ilo y similares.

50 Un "cicloalcano C₃-C₇" es un anillo hidrocarbonado alifático monocíclico, fusionado, puenteado o espiro que tiene 3 a 7 átomos de carbono que constituyen el anillo. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, biciclo[2,2,1]heptano y similares.

55 Un "grupo cicloalquilo C₃-C₇" es un grupo monovalente derivado del "cicloalcano C₃-C₇" mencionado anteriormente mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno en una posición arbitraria. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo biciclo[2,2,1]heptan-1-ilo, un grupo biciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, un grupo biciclo[2,2,1]heptan-7-ilo y similares.

60 Un "grupo alquileo C₁-C₆" es un grupo bivalente derivado del "grupo alquilo C₁-C₆" eliminando un átomo de hidrógeno en una posición arbitraria. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propano-1,3-diilo, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo 2,2-dimetilpropano-1,3-diilo, un grupo

hexano-1,6-diilo, un grupo 3-metilbutano-1,2-diilo y similares.

5 Un "grupo cicloalquileo C₃-C₇" es un grupo bivalente derivado del "grupo cicloalquilo C₃-C₇" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno en una posición arbitraria. Como ejemplos específicos se pueden mencionar, un grupo ciclopropano-1,2-diilo, un grupo ciclobutano-1,3-diilo, un grupo ciclopentano-1,3-diilo, un grupo ciclohexano-1,4-diilo, un grupo ciclohexano-1,3-diilo, un grupo ciclopentano-1,4-diilo y similares.

10 Un "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros" es un grupo heterocíclico aromático monocíclico o fusionado que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen del anillo que incluyen átomos de carbono y uno o más heteroátomos (tales como átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre). Como ejemplos específicos, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, pirazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, naftilidina, quinoxalina, cinolina, quinazolina, ftalazina, imidazopiridina, imidazotiazol, imidazooxazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol, piridopirimidina, benzofurano, benzotiofeno, tienofurano y similares.

15 En el caso de un "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros" que tiene un doble enlace C=N, este puede estar en forma de un N-óxido.

20 Un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros" es un grupo monovalente derivado del "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros" mencionado anteriormente mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno en una posición arbitraria.

25 Un "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros" es un grupo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos que constituyen el anillo entre el "anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros mencionado anteriormente". Como ejemplos específicos, se pueden mencionar pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol y similares.

30 Un "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno" es un anillo heterocíclico aromático que tiene uno o más átomos de nitrógeno como átomos constituyentes del anillo entre el "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros mencionado anteriormente". Como ejemplos específicos, se pueden mencionar pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol y similares.

35 Un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno" es un grupo monovalente derivado del "anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno" mencionado anteriormente mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno en una posición arbitraria.

A continuación, se mencionarán las estructuras preferidas de los respectivos sustituyentes en la presente invención.

40 A¹ es preferiblemente un grupo ciclopentanodiilo, un grupo ciclohexanodiilo o un grupo cicloheptanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexano-1,4-diilo.

L¹ es preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno, más preferiblemente un grupo metileno.

45 X¹ es preferiblemente O o NH.

Cuando X¹ es O, R¹ es preferiblemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o un 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, más preferiblemente un grupo 3,3,3-trifluoropropilo.

50 Cuando X¹ es NH, R¹ es preferiblemente un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

A² es preferiblemente un grupo ciclopentanodiilo, un grupo ciclohexanodiilo o un grupo cicloheptanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexano-1,4-diilo.

55 L² es preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno, más preferiblemente un grupo metileno.

60 R² es preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1H-1,2,4-triazolilo, un grupo 4H-1,2,4-triazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo 1,3,5-triazinilo (cada uno de los grupos del grupo pirrolilo al grupo 1,3,5-triazinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), más preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo isoxazolilo (cada uno de los grupos del grupo pirazolilo al grupo isoxazolilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), más preferiblemente un grupo pirazolilo (el grupo pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), particularmente preferiblemente un grupo pirazolilo sustituido con un grupo metilo.

A^3 es preferiblemente un grupo ciclopentanodiilo, un grupo ciclohexanodiilo o un grupo cicloheptanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexanodiilo, más preferiblemente un grupo ciclohexano-1,4-diilo.

L^3 es preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno, más preferiblemente un grupo metileno.

X^3 es preferiblemente O o NH.

Cuando X^3 es O, R^3 es preferiblemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

Cuando X^3 es NH, R^3 es preferiblemente un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o un grupo 1-cianopropan-2-ilo, más preferiblemente un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

Como compuestos favorables de la presente invención para su uso como inhibidores de JAK y como agente preventivo, terapéutico y/o mejorador para enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, se pueden mencionar los siguientes compuestos.

(1) Compuestos representados por la fórmula (I) en donde A^1 es un grupo ciclopentanodiilo o un grupo ciclohexanodiilo,

L^1 es un grupo metileno o un grupo etileno,

X^1 es O, y

R^1 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6 , tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(2) Los compuestos de acuerdo con el apartado (1), en donde R^1 es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 3,3-difluoropropilo o un grupo 2-cianoetilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(3) Compuestos representados por la fórmula (I) en donde A^1 es un grupo ciclopentanodiilo o un grupo ciclohexanodiilo,

L^1 es un grupo metileno o un grupo etileno,

X^1 es NH, y

R^1 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 , tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(4) Los compuestos de acuerdo con el apartado (3), en donde R^1 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 4-ciano-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-3-ilo, un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-cianoetilo o un 1- grupo cianopropan-2-ilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(5) Los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4), en donde L^1 es un grupo metileno, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(6) Los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en donde A^1 es un grupo ciclohexanodiilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(7) Compuestos representados por la fórmula (II) en donde A^2 es un grupo ciclopentanodiilo o un grupo ciclohexanodiilo,

L^2 es un grupo metileno o un grupo etileno, y

R^2 es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (el grupo heterocíclico está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(8) Los compuestos de acuerdo con el apartado (7), en donde A^2 es un grupo ciclohexanodiilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(9) Los compuestos de acuerdo con el apartado (7) u (8), en donde L^2 es un grupo metileno, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

(10) Los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (7) a (9), en donde R^2 es un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo 1H-1,2,4-triazolilo, un grupo 4H-1,2,4-triazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo 1,3,5-triazinilo (cada uno de los grupos del grupo pirrolilo al grupo 1,3,5-triazinilo está sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.

- (11) Compuestos representados por la fórmula (III) en donde A^3 es un grupo ciclopentanodiilo o un grupo ciclohexanodiilo,
 L^3 es un grupo metileno o un grupo etileno,
 X^3 es O, y
 R^3 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6 , tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (12) Los compuestos de acuerdo con el apartado (11), en donde R^3 es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 3,3-difluoropropilo, un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 1-cianopropan-2-ilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (13) Compuestos representados por la fórmula (III) en donde A^3 es un grupo ciclopentanodiilo o un grupo ciclohexanodiilo,
 L^3 es un grupo metileno o un grupo etileno
 X^3 es NH, y
 R^3 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6 , tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (14) Los compuestos de acuerdo con el apartado (13), en donde R^3 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 1-cianopropan-2-ilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (15) Los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (11) a (14), en donde A^3 es un grupo ciclohexanodiilo, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (16) Los compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (11) a (15), en donde L^3 es un grupo metileno, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos.
- (17) Medicamentos que contienen el compuesto como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (16), tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos de los mismos, como ingrediente activo.
- En la presente invención, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III) pueden estar presentes en forma de tautómeros o isómeros geométricos que experimentan isomerización endocíclica o exocíclica, mezclas de tautómeros o isómeros geométricos o mezclas de los mismos. Cuando los compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico, sea o no resultado de una isomerización, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de isómeros ópticos resueltos o en forma de mezclas que los contienen en ciertas proporciones. Adicionalmente, cuando los compuestos de la presente invención tienen dos o más centros asimétricos, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de diastereómeros debido a isomerismo óptico en torno a ellos.
- Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una mezcla de todos estos isómeros en ciertas proporciones. Por ejemplo, el diastereómero se puede separar mediante mecanismos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cristalización fraccionada, y los isómeros ópticos se pueden obtenerse mediante técnicas bien conocidas en el campo de la química orgánica para este propósito.
- La presente invención cubre sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III).
- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables o pueden liberarse de las sales resultantes, si fuera necesario.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser, por ejemplo, sales con metales alcalinos (tales como litio, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (tales como magnesio y calcio), amonio, bases orgánicas, aminoácidos, ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico) y ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico).
- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma de cristales arbitrarios, dependiendo de las condiciones de producción. La presente invención cubre estos cristales.
- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma de hidratos o solvatos arbitrarios con disolventes orgánicos tales como acetona, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y la presente invención cubre estos hidratos, solvatos y sus mezclas.

Adicionalmente se describen profármacos de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III).

5 Los profármacos son derivados de compuestos medicinales que tienen grupos degradables química o metabólicamente y proporcionan compuestos medicinales farmacológicamente activos tras la solvolisis o en condiciones fisiológicas in vivo. Los métodos para seleccionar o producir profármacos apropiados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs (Elsevier, Amsterdam 1985).

10 En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo, se pueden mencionar, por ejemplo, profármacos como los derivados de aciloxi obtenidos haciendo reaccionar el compuesto con haluros de acilo apropiados, anhídridos de ácido apropiados o compuestos de haloalquiloxicarbonilo apropiados. Las estructuras particularmente preferidas como profármacos incluyen $-O-COC_2H_5$, $-O-CO(t-Bu)$, $-O-COC_{15}H_{31}$, $-O-CO[m-(CO_2Na)-C_6H_4]$, $-O-COCH_2CH_2CO_2Na$, $-OCOCH(NH_2)CH_3$, $-O-COCH_2N(CH_3)_2$ o $-O-CH_2OCOCH_3$ o similares.

15 En el caso de un compuesto que tiene un grupo amino, se pueden mencionar, por ejemplo, profármacos obtenidos haciendo reaccionar el compuesto que tiene un grupo amino con haluros de ácido apropiados, anhídridos de ácidos mixtos apropiados o compuestos de haloalquiloxicarbonilo. Las estructuras particularmente preferidas como profármacos incluyen $-CO(CH_2)_{20}OCH_3$, $-COCH(NH_2)CH_3$, $-CH_2OCOCH_3$ o similares.

20 La presente invención se usa cuando se espera mejorar la patología de enfermedades asociadas con JAK1, JAK2 y JAK3 por separado o combinadas. Entre estas enfermedades, la artritis reumatoide se asocia con JAK1. Entre estas enfermedades, las enfermedades asociadas con JAK1 y JAK3 son, además de la artritis reumatoide, dermatosis inflamatorias o proliferativas tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematoide, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, angiitis, eritema, eosinofilia dérmica, lupus eritematoso, acné y alopecia areata, dermatosis inmunomediadas, obstrucción reversible de las vías respiratorias, mucitis y angitis.

30 Además, se mencionan asma, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, cáncer, leucemia, rechazo de injertos de órganos o tejidos (tales como corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, cuernos, pulmón, páncreas, islotes, intestino delgado, extremidades, músculos, nervios, discos intervertebrales, tráquea, mioblastos y cartílago), reacción de injerto contra anfitrión después del trasplante de médula ósea y enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad reumática, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I y complicaciones diabéticas.

35 Entre estas enfermedades, las enfermedades asociadas con JAK1 y JAK2 son cáncer, leucemia, trastornos mieloproliferativos crónicos y síndrome mielodisplásico.

40 Como aplicación de la presente invención, se puede mencionar el tratamiento, prevención o mejora de las enfermedades mencionadas anteriormente, pero no hay restricción.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizarse mediante los procedimientos mencionados más adelante, pero la producción de los compuestos de la presente invención no se limita a estos ejemplos generales.

45 Los compuestos de la presente invención generalmente se pueden purificar mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (LC-MS) y, si fuera necesario, se pueden obtener con alta pureza mediante recristalización o lavado con disolventes.

50 En general, en la producción de los compuestos de la presente invención, se puede utilizar cualquier solvente que sea estable e inerte en las condiciones de reacción y que no obstaculice las reacciones sin ninguna restricción concreta, y por ejemplo, se pueden mencionar sulfóxidos disolventes (tales como dimetilsulfóxido), amidas disolventes (tales como N, N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida), éteres disolventes (tales como éter etílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ciclopentilmetiléter), disolventes halogenados (tales como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano), nitrilos disolventes (tales como acetonitrilo o propionitrilo), disolventes hidrocarbonados aromáticos (tales como benceno o tolueno), disolventes hidrocarbonados alifáticos (tales como hexano o heptano), ésteres disolventes (tales como acetato de etilo), disolventes alcohólicos (tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o etilenglicol) y agua. Las reacciones pueden llevarse a cabo en una mezcla arbitraria de disolventes mencionados anteriormente o en ausencia de un disolvente.

60 La producción de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo a presión normal, bajo presión, bajo presión reducida o con irradiación de microondas.

En general, en la producción de los compuestos de la presente invención, la temperatura de reacción se elige apropiadamente dentro del intervalo de -78°C al punto de ebullición del disolvente utilizado para la reacción.

En cuanto a los ácidos utilizados generalmente en la producción de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, se pueden mencionar ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico) y ácidos inorgánicos (tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico).

5 En cuanto a las bases generalmente utilizadas en la producción de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, se pueden mencionar compuestos metálicos orgánicos (tales como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamido de litio o bromuro de isopropilmagnesio), bases orgánicas (como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina) o bases inorgánicas (tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidruro de sodio).

10 Los procedimientos generales para la producción de los compuestos de la presente invención se muestran a continuación, y las fórmulas del producto intermedio y el producto final en cada una de sus etapas cubren conceptualmente también sus derivados protegidos.

15 En la presente memoria, los derivados protegidos se definen como compuestos que se pueden convertir en el producto deseado, si fuera necesario, mediante hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación o similares e incluyen compuestos protegidos con grupos protectores aceptables para la química sintética orgánica.

20 La protección y la desprotección se pueden llevar a cabo mediante reacciones de protección y desprotección utilizando grupos protectores generalmente conocidos (por ejemplo, haciendo referencia a Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (2006)).

25 La hidrólisis, la reducción y la oxidación se pueden llevar a cabo mediante conversiones de grupos funcionales generalmente conocidas (por ejemplo, haciendo referencia a Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, R.C. Larock, Wiley-VCH (1999)).

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), la fórmula (II) y la fórmula (III) se pueden producir, por ejemplo, mediante el siguiente esquema (2) o (3).

30 De acuerdo con el esquema (2), se puede obtener un compuesto (2)-2 tratando un compuesto (2)-1 con una cantidad equivalente o en exceso de una unidad (1)-3 en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente apropiado o en ausencia de disolvente desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo.

35 Se puede obtener un compuesto (2)-3 tratando un compuesto (2)-2 con una cantidad equivalente o en exceso de 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de una base tal como N, N-diisopropiletilamina en un disolvente apropiado o en ausencia de disolvente desde la temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo.

40 De acuerdo con el siguiente esquema (3), se puede obtener un compuesto (3)-2 tratando un compuesto (3)-1 con una cantidad equivalente o en exceso de un compuesto (4)-1 en un disolvente apropiado desde -78°C a una temperatura de reflujo.

45 Se puede obtener un compuesto (3)-3 tratando un compuesto (3)-2 con una cantidad equivalente o en exceso de una unidad (1)-3 en presencia de una base tal como fosfato de tripotasio en un disolvente apropiado o en ausencia de disolvente desde la temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo.

La unidad (1)-3 utilizada en la presente memoria se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente esquema (1).

50 De acuerdo con el siguiente esquema (1), se puede obtener un compuesto (1)-2 tratando un ácido carboxílico (1) con una cantidad equivalente o en exceso de difenilfosforilazida en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente apropiado o en ausencia de disolvente a temperatura ambiente a una temperatura de reflujo y a continuación tratando con una cantidad equivalente o en exceso de alcohol bencílico o alcohol terc-butílico y se puede convertir en una unidad (1)-3 mediante una desprotección apropiada.

55 En los siguientes esquemas, R^{Pr} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo Ts, un grupo TIPS o un grupo SEM. Cuando R^{Pr} no es un átomo de hidrógeno, se puede convertir en un átomo de hidrógeno mediante una desprotección adecuada.

60 A es lo mismo que A¹, A² o A³ definidos previamente, y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropano-1,2-diilo, un grupo ciclobutano-1,3-diilo, un grupo ciclopentano-1,3-diilo, un grupo ciclohexano-1,4-diilo, un grupo cicloheptano-1,4-diilo o similar.

L es lo mismo que L¹, L² o L³ definidos previamente, X es un enlace sencillo o igual que X¹ o X³ definidos previamente, y R es lo mismo que R¹, R² o R³ definidos previamente.

ES 2 744 213 T3

Aparato:	Waters Alliance
	Waters ZQ
Columna:	Waters SunFire C ₁₈ (3,5 µm, 2,1 × 20 mm)
Temp. de la columna:	40° C
Eluyentes:	Líquido A: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso
	Líquido B: ácido fórmico al 0.1% en peso en acetonitrilo
Elución:	Se hizo fluir una mezcla de líquidos A y B a 0,4 mL/min, mientras que la razón de mezcla se cambiaba linealmente de 90/10 (v/v) a 15/85 (v/v) durante los primeros 3 minutos, y a continuación la velocidad de flujo se cambió linealmente a 0,5 mL/min durante 2 minutos a una razón de mezcla constante de 15/85 (v/v). A continuación, la razón de mezcla se cambió linealmente a 90/10 (v/v) durante 0,5 minutos y se mantuvo a 90/10 (v/v) durante 2,5 minutos.

Condiciones de medición LC/MS 2:

Aparato:	Waters AQUITY UPLC-PDA/CAD
	Thermo LTQ XL
Columna:	Waters AQUITY UPLC BEH C ₁₈ (1,7 µm, 2,1 × 50 mm)
Temp. de la columna:	40° C
Eluyentes:	Líquido A: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso
	Líquido B: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso en acetonitrilo
Elución:	Se hizo fluir una mezcla de líquidos A y B a 0,6 mL/min a una razón de mezcla de 90/10 (v/v) durante los primeros 0,5 minutos, y a continuación la razón de mezcla se cambió linealmente a 10/90 (v/v) durante 2,5 minutos y a continuación se mantuvo a 10/90 (v/v) durante 0,7 minutos. A continuación, la razón de mezcla y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,8 mL/min, respectivamente, durante 0,1 minutos y se mantuvieron constantes durante 1 minuto.

Condiciones de medición LC/MS 3:

Aparato:	Waters AQUITY UPLC-PDA/CAD
	Thermo LTQ XL
Columna:	Waters AQUITY UPLC BEH C ₁₈ (1,7 µm, 2,1 × 50 mm)
Temp. de la columna:	40° C
Eluyentes:	Líquido A: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso
	Líquido B: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso en acetonitrilo
Elución:	Se hizo fluir una mezcla de líquidos A y B a 0,6 mL/min, mientras que la razón de mezcla se cambiaba linealmente de 80/20 (v/v) a 0/100 (v/v) durante 2,5 minutos, y la razón de mezcla se mantuvo a 0/100 (v/v) durante 1,2 minutos. A continuación, la razón de mezcla y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 80/20 (v/v) y 0,8 mL/min, respectivamente, durante 0,1 minutos y se mantuvieron constantes durante 1,0 minutos.

5

Condiciones de medición LC/MS 4:

Aparato:	Waters AQUITY Clase H/PDA
	Waters SQ Detector 2
Columna:	Waters AQUITY UPLC BEH C ₁₈ (1,7 µm, 2,1 × 50 mm)
Temp. de la columna:	40° C
Eluyentes:	Líquido A: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso

	Líquido B: ácido fórmico acuoso al 0,1% en peso en acetonitrilo
Elución:	Se hizo fluir una mezcla de líquidos A y B a 0,6 mL/min, mientras que la razón de mezcla se cambiaba linealmente de 90/10 (v/v) a 10/90 (v/v) durante 3 minutos, y a continuación la razón de mezcla se mantuvo a 10/90 (v/v) durante 0,7 minutos. A continuación, la razón de mezcla y la velocidad de flujo cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,8 mL/min, respectivamente, durante 0,1 minutos y se mantuvieron constantes durante 1,0 minutos.

Ejemplo de Síntesis de Referencia 1

Trans-4-[[benciloxi]carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo

5 El ácido trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico disponible comercialmente (15,7 g, 84,3 mmoles) en tolueno (160 mL) se agitó con trietilamina (35,0 mL, 253,0 mmoles) a 110°C y se añadió gota a gota difenilfosforilazida (20,0 mL, 92,7 mmoles) durante 30 minutos. Después de 3 horas de agitación a 110°C, se añadió alcohol bencílico (11,3 mL, 109,6 mmoles) gota a gota durante 10 minutos, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos
10 más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después de la adición de ácido cítrico acuoso al 10% en peso, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla disolvente de hexano/acetato de etilo (= 9/1 (v/v)) para proporcionar una
15 mezcla que contenía el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,0 g).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 2

Ácido trans-4-[[benciloxi]carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico

20 1 Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (100 mL) a una solución de la mezcla (18,0 g) que contenía trans-4-[[benciloxi]carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 1 en metanol (180 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 día y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo y con agua para proporcionar una mezcla que
25 contenía el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,0 g). Adicionalmente, el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla que contenía el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,7 g). Los sólidos blancos se combinaron y utilizaron en la siguiente
30 etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Síntesis de Referencia 3

[trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil]carbamato de bencilo

35 Se añadió gota a gota complejo de borano - tetrahidrofurano (8,5% en peso en tetrahidrofurano, 30 mL) a una solución de ácido trans-4-[[benciloxi]carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico (6,0 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 2 en tetrahidrofurano (30 mL) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, y después de la adición de ácido acético, se extrajo con acetato de etilo. La
40 capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con una mezcla disolvente de hexano/acetato de etilo (= 10/1 (v/v)) para proporcionar una mezcla que contenía el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,0 g).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 4

{trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}carbamato de bencilo

45 Una solución de [trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de bencilo (630 mg, 2,39 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 3 en diclorometano (5 mL) se agitó con 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (250 µL, 2,20 mmoles), 2,6-di-terc-butilpiridina (500 µL, 2,27 mmoles) y trifluorometanosulfonato de plata (500 mg, 1,99 mmoles)
50 durante 5 horas y con 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (100 µL, 0,880 mmoles), 2,6-di-terc-butilpiridina (200 µL, 0,909 mmoles) y trifluorometanosulfonato de plata (200 mg, 0,797 mmoles) durante 1 día. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión
55 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1 → 3/1 (v/v)) para proporcionar una mezcla que contenía el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color blanco (478 mg).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 5**trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexanamina**

5 Una solución de la mezcla (478 mg) que contenía {trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 4 en metanol (5 mL) se agitó con paladio -carbono al 10% en peso (acuoso al 50% en peso, 200 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla que contenía el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color gris (308 mg).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 6**1-{trans-4-[(Bencilamino)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona**

15 Una mezcla de trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexanocarbaldehído (300 mg, 0,678 mmoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 168 en el documento WO2013/024895, metanol (10 mL) y ácido acético (1 mL) se agitó con bencilamina (141 µL, 2,03 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se agitó con 2-picolina-borano (109 mg, 1,02 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 día. Después de la adición de agua, la solución de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (274 mg, rendimiento 76%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 7**Acetato de 1-[trans-4-(aminometil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona**

30 Una mezcla de 1-[trans-4-(bencilamino)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona (270 mg, 0.506 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 6, paladio-carbono al 5% en peso (acuoso al 50% en peso, 27 mg), metanol (3 mL), tetrahydrofurano (3 mL) y ácido acético (0,1 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con ácido acético y hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (232 mg, rendimiento 90%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 8**3-([[trans-4-(2,4-Dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo**

45 Una solución de acetato de 1-[trans-4-(aminometil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona (52,5 mg, 0,1 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 7 en acetonitrilo (1,2 mL) se agitó con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15,6 µL, 1,0 mmoles) y 4,4,4-trifluorocrotononitrilo (50,0 mg, 0,5 mmoles) a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo de columna HiFlash (marca registrada) tipo amino fabricada por Yamazen Corporation: hexano/acetato de etilo = 2/1 (v/v) → acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (25,2 mg, rendimiento 43%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 9**(R)-3-([[trans-4-(2,4-Dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo**

60 El 3-([[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo (126.8 mg, 0.2 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 8 se purificó mediante columna de gel de sílice cromatografía (columna quiral para presión media; CHIRALFLASH (marca registrada) IA: hexano/etanol = 9/1 → 7/3 (v/v)), y la fracción eluida a un tiempo de

retención de 49-58 minutos se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (35,4 mg, rendimiento 28%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 10

1H-imidazol-1-carboxilato de [trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metilo

Una solución de 4-[[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (6,03 g, 14,4 mmoles) obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 166 en el documento WO2013/024895 y 1,1'-carbonildiimidazol (11,7 g, 72,0 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (30 mL) se agitó con N,N-diisopropiletilamina (30 mL) a 120°C durante 2 horas y 20 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo añadiendo acetato de etilo (150 mL), cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado tres veces y a continuación con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se filtró y el sólido recogido se lavó con hexano y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,56 g, rendimiento del 97%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 11

1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-3,7-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona

Una solución de 1H-imidazol-1-carboxilato de [trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metilo (7,56 g, 14,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 10 en N,N-dimetilformamida (140 mL) se enfrió a 0°C y se agitó con hidruro de sodio (55% en peso de dispersión en aceite mineral, 760 mg, 18,2 mmoles) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (3,50 mL, 19,6 mmoles) durante 2 horas. Después de la adición de agua y cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó con 1,4-dioxano (100 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (30 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 → 47/53 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (5,87 g, rendimiento 73%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 12

1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-3,7-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona

Una solución de 1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-3,7-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona (1,35 g, 2,35 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 11 en diclorometano (14 mL) se agitó con 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (1,34 mL, 11,8 mmoles), 2,6-di-terc-butilpiridina (2,38 mL, 10,8 mmoles) y trifluorometanosulfonato de plata (2,60 g, 10,1 mmoles) durante 113 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se extrajo añadiendo cloroformo y agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice tres veces (la primera ronda: hexano/acetato de etilo = 1/0 → 78/22 (v/v), la segunda ronda: hexano/acetato de etilo = 1/0 → 4/1 (v/v), la tercera ronda: hexano/acetato de etilo = 1/0 → 4/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color incoloro (1,34 g, rendimiento 85%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 13

4-Cloro-N-metoxi-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Una solución de ácido 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (27,7 g, 84,8 mmoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 87 en el documento WO2013/024895 en diclorometano (280 mL) se agitó con N,N-diisopropiletilamina (43,2 mL, 254 mmoles) y N-hidroxibenzotriazol (4,58 g, 33,9 mmoles) durante 15 minutos y a continuación se agitó con hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (24,8 g, 254 mmoles) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48,7 g, 254 mmoles) a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo dos veces. La

capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 → 3/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (30,5 g, rendimiento 97%).

5

Ejemplo de Síntesis de Referencia 14

1-(4-Cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona

Una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (47,4 g, 128 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 13 en tetrahidrofurano (150 mL) se agitó a 50-53°C, y después de la adición de bromuro de etilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 0,5 M, 310 mL, 153 mmoles) a una temperatura de 46°C o superior, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se enfrió con aire a 30°C y se vertió en hielo-ácido clorhídrico 1 M (300 g-300 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró y el sólido recogido se lavó con hexano y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (35,4 g, rendimiento 83%).

20

Ejemplo de Síntesis de Referencia 15

1-[trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona

A 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona (35,3 g, 105 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 14, (trans-4-aminociclohexil)metanol (16,4 g, 126 mmoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 122 en el documento WO2013/024895, se les añadieron fosfato tripotásico (44,7 g, 210 mmoles) y dimetilsulfóxido (175 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 100-110°C durante 2 horas y 30 minutos y se dejó enfriar a 50°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (32,1 g, rendimiento del 71%).

30

Ejemplo de Síntesis de Referencia 16

Mezcla de 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona y 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[metoxi(metil)amino]prop-2-en-1-ona

35

El bromuro de etilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 0,5 M, 180 mL, 90,1 mmoles) se agitó con una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (27,8 g, 75,1 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 13 en tetrahidrofurano (84,0 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se calentó a 50°C y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se secó a 50°C a presión reducida durante 1 hora para proporcionar un aceite de color pardo que contenía el compuesto del título (29,7 g). El aceite de color pardo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

45

Ejemplo de Síntesis de Referencia 17

1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona

50

Una solución de la mezcla (29,7 g) de 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona y 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[metoxi(metil)amino]prop-2-en-1-ona obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 16 en dimetilsulfóxido (300 mL) se agitó con fosfato tripotásico (31,9 g, 150 mmoles) y (trans-4-aminociclohexil)metanol (11,6 g, 90,1 mmoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 122 en el documento WO2013/024895 a 90°C durante 3 horas y a continuación a 110°C durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron agua y hexano. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, una mezcla disolvente de hexano/acetato de etilo (=1/1 (v/v)) y acetato de etilo sucesivamente y se secó a 50°C durante 5 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (24,1 g, rendimiento 75%). (Alternativa al Ejemplo de Síntesis de Referencia 15)

55

60

Ejemplo de Síntesis de Referencia 18**trans-4-(4-Oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexanocarbaldehído**

Una mezcla de 1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona (1,07 g, 2,49 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 15, dimetilsulfóxido (21 mL) y diclorometano (21 mL) se agitó con ácido 2-yodoxibenzoico (1,05 g, 3,74 mmoles) a 40°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado y de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (827 mg, rendimiento 78%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 19**1-{trans-4-[(Bencilamino)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona**

Se añadieron bencilamina (384 µL, 3,52 mmoles) y 2-picolina borano (188 mg, 1.78 mmoles) a una mezcla de trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexanocarbaldehído (500 mg, 1,17 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 18, metanol (10 mL) y ácido acético (1,0 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, y después de la adición de ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se mezcló con hidróxido de sodio acuoso 1 M y se extrajo con una mezcla disolvente de cloroformo/2-propanol (= 1/1 (v/v)). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo de columna HiFlash (marca registrada) fabricada por Yamazen Corporation: hexano/acetato de etilo = 1/1 (v/v) → acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (390 mg, rendimiento 65%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 20**1-[trans-4-(Aminometil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona**

Una mezcla de 1-[trans-4-[(bencilamino)metil]ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (390 mg, 0,755 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 19, metanol (5 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y ácido acético (1 mL) se agitó con paladio sobre carbono al 10% en peso (ac. al 50% en peso, 59,0 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 día y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo de columna HiFlash (marca registrada) fabricada por Yamazen Corporation: acetato de etilo/metanol = 10/1 → cloroformo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (271 mg, rendimiento 84%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 21**4,4,4-Trifluoro-3-([trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metil]amino)butanonitrilo**

Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 8 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó 1-[trans-4-(aminometil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (50,0 mg, 0,117 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 20 en lugar de acetato de 1-[trans-4-(aminometil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona obtenida en la Referencia Ejemplo de Síntesis 7 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (54,5 mg, rendimiento 85%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 22**(R)-4,4,4-Trifluoro-3-([trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metil]amino)butanonitrilo**

El 4,4,4-trifluoro-3-([trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metil]amino)butanonitrilo (129 mg, 0,236 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 21 se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CHIRALPAK (marca registrada) IE 5 µm Φ20 × 250 mm: hexano/etanol/dietilamina = 70/30/0,1 (v/v/v): velocidad de flujo 8 mL/min), y la fracción eluida a un

tiempo de retención de 74,64 minutos que contenía un solo isómero óptico se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (53,9 mg, rendimiento 42%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 23

Metanosulfonato de [trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metilo

A una solución de 1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (1,50 g, 3,51 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 15 en diclorometano (35 mL) enfriada a 0°C, se le añadió trietilamina (1,47 mL, 10,5 mmoles) y a continuación se le añadió gradualmente gota a gota cloruro de metanosulfonilo (326 µL, 4,21 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se enfrió con hielo, a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (1,53 g, rendimiento 86%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 24

1-{trans-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona

A una solución de metanosulfonato de [trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridina-1-il)ciclohexil]metilo (1,53 g, 3,03 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 23 en N,N-dimetilformamida (30 mL) enfriada a 0°C, se le añadieron gradualmente 4-metil-1H-pirazol (500 µL, 6,06 mmoles) y a continuación hidruro de sodio (dispersión al 55% en peso en aceite mineral, 264 mg, 6,06 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas, y después de la adición de agua enfriando con hielo, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color incoloro (1,33 g, rendimiento 89%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 25

1-{trans-4-[[2,2,2-Trifluoroetoxi]metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona

A una solución de 1-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (20 mg, 0,047 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 15 en tetrahidrofurano (2 mL), se le añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (50 µL, 0,35 mmoles) e hidruro de sodio (55% en peso de dispersión en aceite mineral, 10 mg, 0,23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (50 µL, 0,35 mmoles) e hidruro de sodio (dispersión al 55% en peso en aceite mineral, 10 mg, 0,23 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Después de la adición de cloruro de sodio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1 → 0/1 → acetato de etilo/metanol = 5/1 (v/v)) para proporcionar una mezcla que contenía el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (9,2 mg). La mezcla que contenía el compuesto del título se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Síntesis de Referencia 26

1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona

Una solución de 1-(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona (279 mg, 0,83 mmoles) obtenidos en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 14 en dimetilsulfóxido (175 mL) se agitó con trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexanamina (255 mg, 1,00 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 5 y fosfato tripotásico (528 mg, 2,49 mmoles) a 100°C durante 1 hora y a continuación con trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexanamina (51 mg, 0,2 mmoles) a 100°C durante 2 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite de color rojizo resultante (550 mg) que contenía el

compuesto del título se disolvió en metanol (5,5 mL) y se agitó con 5% en peso de paladio-carbono (acuoso al 50% en peso, 100 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/1 → 0/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (323 mg, rendimiento 74%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 27

4,4,4-Trifluoro-3- $\{[trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi\}$ butanonitrilo

Una solución de 1- $[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona$ (14,5 g, 33,9 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 15 en diclorometano (290 mL) se agitó con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (20,3 mL, 135 mmoles) a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 4,4,4-trifluorocrotononitrilo (7,13 mL, 67,7 mmoles) a 30°C durante otras 5 horas. Después de la adición de acetato de etilo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después de la adición de ácido cítrico acuoso al 10% en peso, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna HiFlash (marca registrada) fabricada por Yamazen Corporation: acetato de etilo/hexano = 1/1 → 2/1 → 1/0 (v/v), a continuación acetato de etilo/metanol = 35/1 (v/v)) dos veces. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PSQ60B fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.: acetato de etilo/hexano = 1/1 → 2/1 → 1/0 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (15,7 g, rendimiento 85%).

Ejemplo de Síntesis de Referencia 28

Mezcla de 1-(4-cloro-1- $\{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil\}$ -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona y 1-(4-cloro-1- $\{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil\}$ -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona

Se añadió gota a gota n-butil litio (solución en hexano normal 1,5 M, 1,1 mL, 1,67 mmoles) a una solución de trimetilsililacetileno (0,26 mL, 1,83 mmoles) en tetrahidrofurano (2,8 mL) a -15°C, y la solución de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-1- $\{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil\}$ -1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (564 mg, 1,52 mmoles) en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 13 en tetrahidrofurano (2,8 mL) a -15°C, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se vertió en una mezcla de hielo - ácido clorhídrico 1 M (10 g - 10 mL), a continuación se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla que contenía los compuestos del título en forma de un aceite de color amarillo (572 mg). La mezcla que contenía los compuestos del título se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Síntesis de Referencia 29

1- $[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona$

Una solución de la mezcla (572 mg) de 1-(4-cloro-1- $\{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil\}$ -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona y 1-(4-cloro-1- $\{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil\}$ -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-ona obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 28 en dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó con fosfato tripotásico (645 mg, 3,04 mmoles) y (trans-4-aminociclohexil) metanol (237 mg, 1,82 mmoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis de Referencia^b 122 en el documento WO2013/024895 a 110°C durante 3 horas, y después de la adición de agua, se agitó a 50°C durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo y se secó a 50°C durante 5 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (340 mg, rendimiento 52%). Por separado, los lavados se concentraron a presión reducida, y el sólido de color pardo resultante se lavó con acetato de etilo y se secó a 50°C durante 3 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (68 mg, rendimiento 10%). (Alternativa al Ejemplo de Síntesis de Referencia 15)

Ejemplo de Síntesis 1

(R)-3- $\{[trans-4-(2,4-Dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil\}$ amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo

Una solución de (R)-3- $\{[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil\}$ amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo (662 mg, 1,2 mmoles)

obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9 en diclorometano (13 mL) se agitó con ácido trifluoroacético (1,3 mL) a temperatura ambiente durante 1 día y a continuación se agitó con ácido trifluoroacético (0,7 mL) a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que contenía (R)-4,4,4-trifluoro-3-[[trans-4-[7-(hidroximetil)-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]metil]amino]butanonitrilo como un intermedio (LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,88 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 465 [M+H]⁺). El intermedio se agitó con metanol (13 mL) y etilendiamina (1,3 mL) a temperatura ambiente durante 1 día. Después de la adición de agua y metanol, la mezcla de reacción se filtró. El sólido recogido se lavó con metanol y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (405 mg, rendimiento 80%).

Ejemplo de Síntesis 2

1-{trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona

Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó 1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-3,7-bis[[2-(trimetilsililo)etoxi]metil]-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona (790 mg, 1,18 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 12 en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que se obtuvo 3,7-bis(hidroximetil)-1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H,7H)-diona (LC/MS: condiciones de medición 3, tiempo de retención = 1,31 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 471 [M+H]⁺) como intermedio, y la mezcla de reacción se filtró. El sólido recogido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (416 mg, rendimiento 86%).

Ejemplo de Síntesis 3

(R)-4,4,4-Trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il]ciclohexil]metil]amino]butanonitrilo

Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó (R)-4,4,4-trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il]ciclohexil]metil]amino]butanonitrilo (1,11 g, 1,85 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 22 en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que se obtuvo (R)-4,4,4-trifluoro-3-[[trans-4-[7-(hidroximetil)-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il]ciclohexil]metil]amino]butanonitrilo (LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 1,76 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 448 [M+H]⁺) como producto intermedio, y la mezcla de reacción se extrajo mediante la adición de una mezcla disolvente de cloroformo/isopropanol (= 1/1 (v/v)) y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/0 → 1/1 (v/v)), seguido de columna tipo HiFlash (marca registrada) fabricada por Yamazen Corporation: acetato de etilo/metanol = 1/0 → 10/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (634 mg, rendimiento 82%).

Ejemplo de Síntesis 4

1-{trans-4-[(4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona

Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que 1-{trans-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metil]-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (1,33 g, 2,70 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 24 se usó en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que 7-(hidroximetil)-1-{trans-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-1H-pirroló[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,64 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 392 [M+H]⁺) se obtuvo como intermedio. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo agregando acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo de columna HiFlash (marca registrada) tipo amino fabricado por Yamazen Corporation: acetato de etilo) dos veces. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (521 mg, rendimiento 53%).

Ejemplo de Síntesis 5**1-{trans-4-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona**

5 Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó la mezcla (9,2 mg) que contenía 1-{trans-4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona (138 mg, 0,271 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 25 en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que se obtuvo 7-(hidroximetil)-1-{trans-4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,95 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 410 [M+H]⁺) como intermedio. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 5/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,8 mg, rendimiento 21% (dos etapas)).

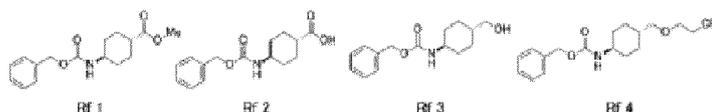
Ejemplo de Síntesis 6**1-{trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4 (7H)-ona**

20 Las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 se llevaron a cabo sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó 1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (1,47 g, 2,80 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 26 en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que se obtuvo 7-(hidroximetil)-1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona (LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,94 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 424 [M+H]⁺) como intermedio. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo añadiendo cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 → 95/5 (v/v), seguido de cloroformo/metanol = 95/5 → 20/80 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,09 g, rendimiento 98%).

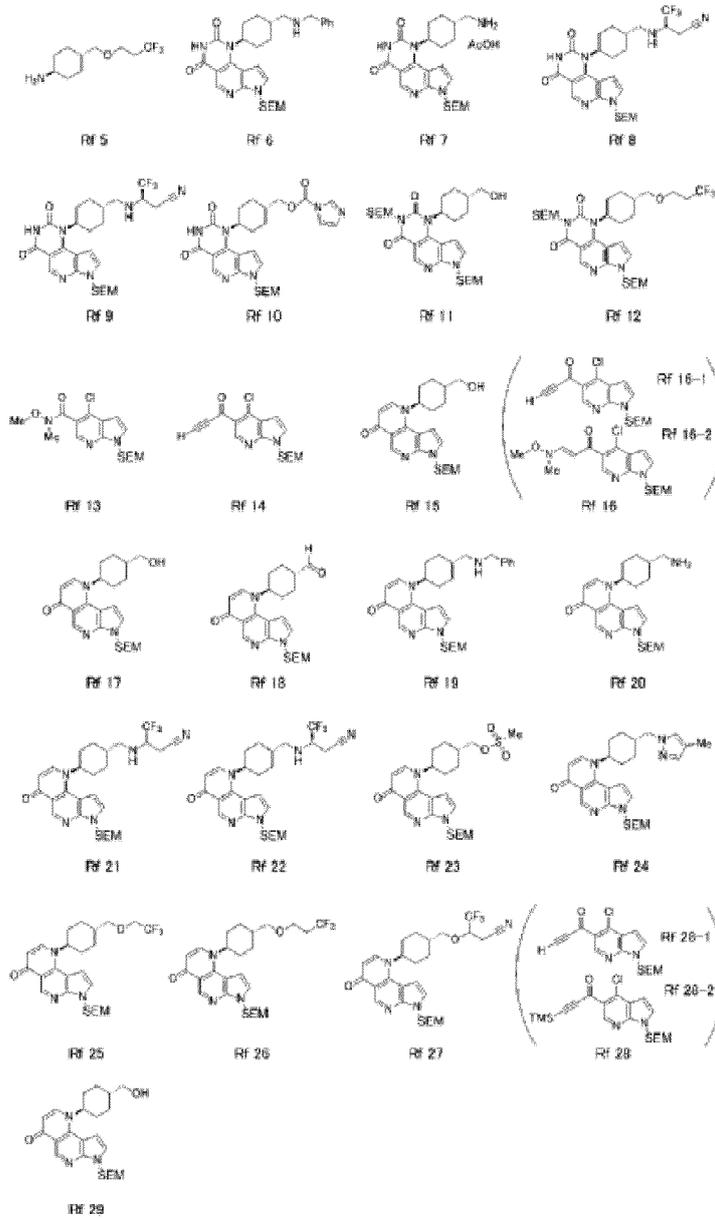
Ejemplo de Síntesis 7**(R)-4,4,4-Trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi]butanonitrilo**

35 El 4,4,4-Trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi]butanonitrilo (1,29 g, 2,35 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 27 se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CHIRALPAK (marca registrada) IB 5 µm Φ20 × 250 mm: hexano/etanol = 80/20 → 50/50 (v/v): velocidad de flujo de 12 mL/min), y la fracción que contenía un isómero ópticamente activo eluido a un tiempo de retención de 27,49 minutos se concentró para proporcionar (R)-4,4,4-trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi]butanonitrilo (490 mg). A continuación, se llevaron a cabo las reacciones en el Ejemplo de Síntesis 1 sustancialmente de la misma manera, excepto que se utilizó (R)-4,4,4-trifluoro-3-[[trans-4-(4-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi]butanonitrilo (490 mg, 0,893 mmoles) obtenido anteriormente en lugar de (R)-3-[[trans-4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil]amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo obtenido en el Ejemplo de Síntesis de Referencia 9, y que se obtuvo (R)-4,4,4-trifluoro-3-((trans-4-[7-(hidroximetil)-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metoxi)butanonitrilo (LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 1,92 min, LC/MS (ESI⁺) m/z; 449 [M+H]⁺) como intermedio. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo añadiendo acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo de columna HiFlash (marca registrada) fabricada por Yamazen Corporation: acetato de etilo/metanol = 1/0 → 92/8 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (299 mg, rendimiento 30% (dos pasos)).

Las estructuras de los respectivos compuestos obtenidos en el Ejemplo de Síntesis de Referencia se muestran a continuación.



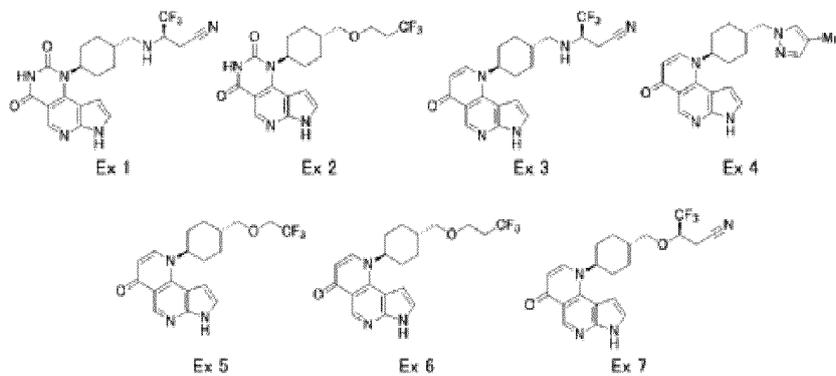
5



10

15

Las estructuras de los respectivos compuestos obtenidos en el Ejemplo de Síntesis se muestran a continuación.



Los datos de las propiedades físicas de los compuestos obtenidos de los Ejemplos de Síntesis de Referencia y los Ejemplos de Síntesis se muestran a continuación.

ES 2 744 213 T3

5	Rf1 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 292 [M+H] ⁺
10	Rf2 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H] ⁺
15	Rf3 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 264 [M+H] ⁺
20	Rf4 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 360 [M+H] ⁺
25	Rf5 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 226 [M+H] ⁺
30	Rf6 RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: 0,00 (s, 9H), 0,98 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,09-1,29 (m, 2H), 1,36-1,87 (m, 2H), 1,94-2,19 (m, 4H), 2,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,68-2,88 (m, 2H), 3,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,66-4,81 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 6,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 5H), 7,46 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).
35	Rf7 RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ: -0,07 (s, 9H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,05-1,21 (m, 2H), 1,27-1,45 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 4H), 2,35-2,69 (m, 4H), 3,54 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,51-4,68 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).
40	Rf8 RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ: -0,07 (s, 9H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,05-1,21 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,86-2,03 (m, 4H), 2,51-2,65 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 16,8, 8,2 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 16,8, 5,3 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,54-4,67 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,69 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H).
45	LC/MS: condiciones de medición 1, tiempo de retención = 4,59 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 565 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 563 [M-H] ⁻
50	Rf9 RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: -0,05 (s, 9H), 0,87-0,98 (m, 2H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,56-2,89 (m, 6H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H).
55	Rf10 RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: -0,04 (s, 9H), 0,94 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,20-1,41 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,98-2,19 (m, 4H), 2,81 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,67-4,82 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,66 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).
60	LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 539 [M+H] ⁺
	Rf11 RMN H ¹ (CDCl ₃) δ: -0,05 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,88-1,07 (m, 4H), 1,14-1,40 (m, 2H), 1,64-1,79 (br m, 1H),

ES 2 744 213 T3

1,94-2,15 (m, 4H), 2,70-2,89 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,73 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,62-4,77 (br m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 3, tiempo de retención = 2,41 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 575 [M+H]⁺

5

Rf12

RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,05 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,87-1,03 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 4H), 1,71-1,84 (br m, 1H), 1,93-2,06 (m, 4H), 2,33-2,50 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 3,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 4H), 4,60-4,74 (br m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

10

LC/MS: condiciones de medición 3, tiempo de retención = 2,85 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 671 [M+H]⁺

15

Rf13

RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,06 (s, 9H), 0,89-0,94 (m, 2H), 3,40-3,56 (m, 8H), 5,68 (s, 2H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

20

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,62 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 370 [M+H]⁺

Rf14

RMN H¹ (CD₃OD) δ: -0,05 (s, 9H), 0,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,54 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

25

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,93 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 335 [M+H]⁺

Rf15

30

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,14 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 428 [M+H]⁺

Rf16

35

Rf16-1

LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 2,75 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 335 [M+H]⁺

40

Rf16-2

LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 3,12 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 396 [M+H]⁺

45

Rf17

RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,06 (s, 9H), 0,90-0,96 (m, 2H), 1,41 (qd, J = 12,3, 3,3 Hz, 2H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,86 (qd, J = 12,3, 3,3 Hz, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,93 (tt, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

50

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,16 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 428 [M+H]⁺

55

Rf18

RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,06 (s, 9H), 0,90-0,96 (m, 2H), 1,67 (qd, J = 12,9, 3,3 Hz, 2H), 1,91 (qd, J = 12,9, 3,3 Hz, 2H), 2,34- 2,52 (m, 5H), 3,53-3,60 (m, 2H), 4,94 (tt, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

60

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,30 min

LC/MS (ESI⁺) m/z; 426 [M+H]⁺

Rf19

ES 2 744 213 T3

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,88-0,96 (m, 2H), 1,33 (qd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,84 (qd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 2H), 2,62 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,91 (tt, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,32- 7,37 (m, 5H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 1, tiempo de retención = 3,19 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 517 [M+H]⁺
- Rf20
- 10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,29-1,56 (m, 3H), 1,85 (qd, J = 12,3, 2,9 Hz, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 4,92 (tt, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 1, tiempo de retención = 2,89 min
15 LC/MS (ESI⁺) m/z; 427 [M+H]⁺
- Rf21
- 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,90-0,96 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 2H), 2,58-2,96 (m, 4H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 4,88-4,99 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 1, tiempo de retención = 4,40 min
25 LC/MS (ESI⁺) m/z; 548 [M+H]⁺
- Rf22
- 30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,89-0,97 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,77-1,94 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,58-2,96 (m, 4H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 2H), 4,93 (tt, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,68 min
35 LC/MS (ESI⁺) m/z; 548 [M+H]⁺
- Rf23
- 40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,82-1,97 (m, 3H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,56 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,94 (tt, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 2,42 min
45 LC/MS (ESI⁺) m/z; 506 [M+H]⁺
- Rf24
- 50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,06 (s, 9H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,39 (qd, J = 12,3, 2,4 Hz, 2H), 1,83 (qd, J = 12,3, 3,0 Hz, 2H), 1,95- 2,07 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,26-2,30 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 4,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,91 (tt, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).
LC/MS: condiciones de medición 4, tiempo de retención = 2,62 min
55 LC/MS (ESI⁺) m/z; 492 [M+H]⁺
- Rf25
- 55 LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,80 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 510 [M+H]⁺
- Rf26
- 60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : -0,05 (s, 9H), 0,93 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,76-1,91 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 2H), 2,43 (qt, J = 10,5, 6,0 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,88-4,96 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).

ES 2 744 213 T3

Rf27

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,06 (s, 9H), 0,93 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,37-1,57 (m, 2H), 1,78-1,95 (m, 3H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,01 (dt, J = 6,0, 12,1 Hz, 1H), 4,85-4,99 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

Rf28

10 Rf28-1

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,93 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 335 [M+H]⁺

15 Rf28-2

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 3,45 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 406 [M+H]⁺

20 Rf29

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,06 (s, 9H), 0,90-0,96 (m, 2H), 1,41 (qd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,86 (qd, J = 12,3, 3,3 Hz, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,93 (tt, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 2,15 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 428 [M+H]⁺

Ej1

30 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,21 (m, 2H), 1,34-1,52 (m, 1H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,48-2,69 (m, 4H), 2,72-2,98 (m, 2H), 3,63- 3,81 (m, 1H), 4,55-4,72 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,91 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 435 [M+H]⁺
LC/MS (ESI⁻) m/z; 433 [M-H]⁻

35

Ej2

40 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,16 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 1,52-1,68 (br m, 1H), 1,89 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 2,49-2,63 (m, 4H), 3,22-3,43 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,55-4,69 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,35 (br s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 3, tiempo de retención = 1,30 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 411 [M+H]⁺
LC/MS (ESI⁻) m/z; 409 [M-H]⁻

45

Ej3

50 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,23-1,39 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,84-1,99 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 4H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,79- 2,98 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 1H), 4,83-4,95 (m, 1H), 6,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,83 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 418 [M+H]⁺
LC/MS (ESI⁻) m/z; 416 [M-H]⁻

55 Ej4

60 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 1,41-1,55 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 2H), 4,06 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,05-5,15 (m, 1H), 6,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 9,20 (s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,72 min
LC/MS (ESI⁺) m/z; 362 [M+H]⁺

Ej5

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,35-1,47 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,92-5,06 (m, 1H), 6,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,90 (bs, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,97 min

LC/MS (ESI^+) m/z; 380 $[M+H]^+$

Ej6

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,99 min

LC/MS (ESI^+) m/z; 394 $[M+H]^+$

Ej7

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 1,29-1,49 (m, 2H), 1,67-2,16 (m, 7H), 2,95-3,24 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 6,5, 2,3 Hz, 2H), 4,47-4,61 (m, 1H), 4,82-4,97 (m, 1H), 6,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 12,31 (br s, 1H).

LC/MS: condiciones de medición 2, tiempo de retención = 1,88 min

LC/MS (ESI^+) m/z; 419 $[M+H]^+$

LC/MS (ESI^-) m/z; 417 $[M-H]^-$

Ensayo farmacológico

Ahora, se describirá un ensayo farmacológico de los compuestos de pirimidina tricíclicos de la presente invención.

1. Ensayo enzimático

Se midieron las actividades inhibitoras de JAK de los compuestos de la presente invención.

Las enzimas (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) se adquirieron de Carna Biosciences, Inc.

Como sustrato para las enzimas (en lo sucesivo denominado sustrato), se utilizó el péptido LANCE Ultra ULight-JAK-1 (Tyr1023) (fabricado por Perkin Elmer Co., Ltd.).

Como anticuerpo para detectar la fosforilación del sustrato, se utilizó el anticuerpo LANCE Ultra anti-fosfo-tirosina marcado con Europio (PT66) (fabricado por Perkin Elmer Co., Ltd.).

Los otros reactivos se adquieren de los siguientes proveedores.

Trifosfato de adenosina (ATP): Sigma-Aldrich

Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-metanosulfónico (HEPES): DOJINDO LABORATORIES

Ácido glicol éter diamino tetraacético (EGTA): DOJINDO LABORATORIES

Cloruro de magnesio ($MgCl_2$): Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Ditiotreitol (DTT): Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Tween 20: Sigma-Aldrich

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): DOJINDO LABORATORIES

Los compuestos de la presente invención, las enzimas (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2), el sustrato y ATP se utilizaron para los ensayos después de diluirlos con el tampón de ensayo.

La composición del tampón de ensayo se proporciona a continuación.

HEPES (pH 7,5): 50 mM

EGTA: 1 mM

$MgCl_2$: 10 mM

TDT: 2 mM

Tween 20: 0,01% (peso/peso)

Las diluciones se realizaron a tales concentraciones y se dispensaron en una placa de pocillos, que se describirá más adelante, en volúmenes tales que se alcanzarían las siguientes concentraciones finales en la placa de pocillos.

Cada compuesto se utilizó a seis concentraciones consecutivas entre las 11 concentraciones de 1 μM , 0,3 μM , 0,1 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,003 μM , 0,001 μM , 0,0003 μM , 0,0001 μM , 0,00003 μM y 0,00001 μM .

Las concentraciones de enzimas y las concentraciones de ATP en los ensayos de enzimas respectivas (JAK1, JAK2,

JAK3 y Tyk2) fueron las siguientes.

Ensayo enzimático JAK1; la concentración de enzima fue de 0,5 µg/mL y la concentración de ATP fue de 70 µM.

5 Ensayo de enzima JAK2; la concentración de enzima fue de 0,013 µg/mL, y la concentración de ATP fue de 10 µM.

Ensayo de enzima JAK3; la concentración de enzima fue de 0,020 µg/mL, y la concentración de ATP fue de 3 µM.

10 Ensayo de enzimas Tyk2; la concentración de enzima fue de 0,25 µg/mL y la concentración de ATP fue de 20 µM.

La concentración del sustrato para las enzimas fue 25 nM.

La concentración de EDTA fue 15 mM.

15 La concentración de PT66 fue 2 nM.

Las soluciones diluidas de compuestos y enzimas se dispensaron en pocillos de una placa de color negro de 384 pocillos (fabricada por Greiner bio-one) y se incubaron previamente a temperatura ambiente durante 5 minutos.

20 A continuación, se añadió una solución diluida del sustrato y a continuación una solución diluida de ATP, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

A continuación, se añadió una solución diluida de EDTA y a continuación una solución diluida de PT66, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Las fluorescencias se midieron con ARVO-HTS y, a partir del gráfico del logaritmo de una concentración de compuesto y actividad inhibitora, se calculó el valor de CI_{50} .

30 Los resultados de los ensayos de enzimas JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 de los compuestos de los Ejemplos de Síntesis 1 a 7 se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra a continuación en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitora favorable contra las JAK.

35 [TABLA 1]

Núm. de Ej.	CI_{50} (µM) JAK1	CI_{50} (µM) JAK2	CI_{50} (µM) JAK3	CI_{50} (µM) Tyk2
1	0,00099	0,0046	0,015	0,022
2	0,00035	0,0015	0,0029	0,026
3	0,0017	0,0051	0,010	0,018
4	0,00041	0,0019	0,0071	0,039
5	0,00059	0,0020	0,0027	0,010
6	0,00068	0,0016	0,0026	0,019
7	0,00074	0,0020	0,0051	0,011

2. Ensayo de señales en sangre completa de rata

40 Las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención obtenidas en los Ejemplos de Síntesis 1 y 2 contra la señalización por citocinas a través de JAK se midieron por ensayo de fosforilación de STAT utilizando sangre completa de rata.

Se adquirieron ratas Lewis hembra de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.

45 La rata IL-6 se adquirió de PeproTech.

El anticuerpo anti-CD3 marcado con FITC (isotiocianato de fluoresceína) (FITC-CD3) se adquirió de eBioscience.

50 BD Phosflow Lyse/Fix Buffer, BD Phosflow Perm Buffer III, BD Pharmingen Stain Buffer y el anticuerpo marcado fluorescentemente BD Phosflow STAT-1 (pY701) PE (R-Ficoeritrina) (en lo sucesivo denominado BD Phosflow STAT-1) fueron adquiridos de BD (Becton, Dickinson y compañía).

Las diluciones se realizaron a tales concentraciones y se dispensaron en tubos, que se describirán más adelante, en volúmenes tales que se alcanzarían las siguientes concentraciones finales en los tubos.

Cada compuesto se utilizó a tres concentraciones consecutivas de 1 μM , 0,1 μM y 0,01 μM , o 10 μM , 1 μM y 0,1 μM .

La concentración de IL-6 de rata fue de 100 ng/mL.

La concentración de FITC-CD3 fue de 1 $\mu\text{g/mL}$.

Se recogió sangre de la vena cava inferior de una rata Lewis hembra. La sangre y un compuesto se pusieron en cada tubo de bloque de ensayo Costar y se incubaron a 37°C durante 15 minutos, a continuación se incubaron con FITC-CD3 a 37°C durante 15 minutos, se incubaron con IL-6 de rata a 37°C durante 15 minutos y se incubaron con 10 veces la cantidad de BD Phosflow Lyse/Fix Buffer con respecto a la sangre a 37°C durante 12 minutos. La separación centrífuga se realizó a 5,884 m/s² durante 6 minutos con un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.

Los sedimentos celulares se lavaron con 1 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS), a continuación, se incubaron con 0,6 mL de BD Phosflow Perm Buffer III en hielo durante 30 minutos y se centrifugaron a 5.884 m/s² durante 6 minutos por medio de un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.

Los sedimentos celulares se lavaron con 0,3 mL de BD Pharmingen Stain Buffer y se incubaron con 0,1 mL de BD Pharmingen Stain Buffer y 10 μL de BD Phosflow STAT-1 a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de 0,1 mL de BD Pharmingen Stain Buffer, las células se centrifugaron a 5.884 m/s² durante 6 minutos por medio de un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.

Los sedimentos celulares se lavaron con 0,3 mL de BD Pharmingen Stain Buffer y se añadieron 0,12 mL de BD Pharmingen Stain Buffer. La inhibición de la señalización por citocinas se midió con FACS Cantoll (fabricado por BD) detectando células T positivas para CD3 marcadas con FITC y detectando la cantidad de proteína STAT-1 fosfatada en las células como fluorescencia PE. A partir de la gráfica del logaritmo de una concentración de compuesto y actividad inhibidora, se calculó el valor de CI₅₀. Los resultados de los ensayos de señales en sangre completa de rata de los compuestos de los Ejemplos de Síntesis 1 y 2 se muestran en la Tabla 2.

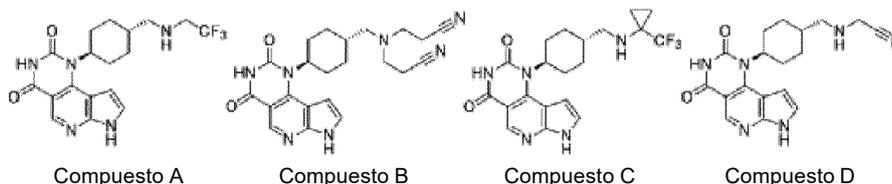
[TABLA 2]

Núm. de Ej.	CI ₅₀ (μM)
1	0,39
2	0,27

La excelente actividad inhibidora en el ensayo de señales en sangre completa de rata es favorable para una alta eficacia contra enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, especialmente la artritis reumatoide.

Los compuestos de la presente invención mostraron excelentes actividades inhibidoras contra la señalización de JAK mediante estimulación con citocinas en sangre completa de rata por medio de la actividad inhibidora de JAK.

Adicionalmente, los resultados del ensayo de señales en sangre completa de rata del compuesto A (Ejemplo^b 102), Compuesto B (Ejemplo^b 116), Compuesto C (Ejemplo^b 122) y Compuesto D (Ejemplo^b 127) divulgado en el documento WO2013/024895 se muestran en la Tabla 3.



[TABLA 3]

Compuesto	CI ₅₀ (μM)
A	2,4
B	1,3
C	1,1
D	2,7

3. Ensayo de señales en sangre entera humana

- 5 Las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención obtenidas en los Ejemplos de Síntesis 3 a 7 contra la señalización por citocinas a través de JAK se midieron mediante el ensayo de fosforilación de STAT utilizando sangre completa humana.
- 10 Se recogió sangre completa humana de seres humanos sanos.
- La IL-6 humana se adquirió de R&D Systems.
- El anticuerpo anti-CD3 humano marcado con FITC (isotiocianato de fluoresceína) (FITC-hCD3) se adquirió de BD (Becton, Dickinson and Company).
- 15 BD Phosflow Lyse/Fix Buffer, BD Phosflow Perm Buffer III, BD Pharmingen Stain Buffer y el anticuerpo marcado fluorescentemente BD Phosflow STAT-1 (pY701) PE (R-Ficoeritrina) (en lo sucesivo denominado BD Phosflow STAT-1) fueron adquiridos de BD (Becton, Dickinson y compañía).
- 20 Las diluciones se realizaron a tales concentraciones y se dispensaron en tubos, que se describirán más adelante, en volúmenes tales que se alcanzarían las siguientes concentraciones finales en los tubos.
- Cada compuesto se utilizó a seis concentraciones de 3 μM, 1,5 μM, 0,75 μM, 0,38 μM, 0,19 μM y 0,093 μM, a seis concentraciones de 2 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,25 μM, 0,13 μM y 0,063 μM, o a seis concentraciones de 10 μM, 5 μM, 2,5 μM, 1,25 μM, 0,63 μM y 0,31 μM.
- 25 La concentración de IL-6 humana fue de 100 ng/mL.
- Se colocaron sangre humana y un compuesto en cada tubo de bloque de ensayo Costar y se incubaron a 37°C durante 30 minutos, a continuación se incubaron con IL-6 humana a 37°C durante 15 minutos y se incubaron con 10 veces la cantidad de BD Phosflow Lyse/Fix Buffer con respecto a la sangre a 37°C durante 12 minutos. La separación centrífuga se realizó a 5.884 m/s² durante 6 minutos con un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.
- 30 Los sedimentos celulares se lavaron con 1 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS), a continuación, se incubaron con 0,6 mL de BD Phosflow Perm Buffer III en hielo durante 30 minutos y se centrifugaron a 5,884 m/s² durante 6 minutos por medio de un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.
- 35 Los sedimentos celulares se lavaron con 0,3 mL de BD Pharmingen Stain Buffer y se incubaron con 0,1 mL de BD Pharmingen Stain Buffer, 10 μL de BD Phosflow STAT-1 y 5 μL de FITC-hCD3 a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de 0,1 mL de BD Pharmingen Stain Buffer, las células se centrifugaron a 5.884 m/s² durante 6 minutos por medio de un separador centrífugo para precipitar las células, y se eliminaron los sobrenadantes.
- 40 Los sedimentos celulares se lavaron con 0,3 mL de BD Pharmingen Stain Buffer y se añadieron 0,12 mL de BD Pharmingen Stain Buffer. La inhibición de la señalización por citocinas se midió con FACS Cantoll (fabricado por BD) detectando células T CD3 positivas marcadas con FITC y detectando la cantidad de proteína STAT-1 fosfatada en las células como fluorescencia PE. A partir de la gráfica del logaritmo de una concentración de compuesto y actividad inhibitora, se calculó el valor de CI₅₀. Los resultados de los ensayos de señales de sangre completa humana de los compuestos de los Ejemplos de Síntesis 3 a 7 se muestran en la Tabla 4.
- 45
- 50

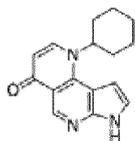
[TABLA 4]

Núm. de Ej	CI ₅₀ (μM)
3	0,44
4	0,30
5	0,17
6	0,13
7	0,15

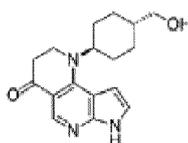
5 La excelente actividad inhibidora en el análisis de señales en sangre total humana es favorable para una alta efectividad contra enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, especialmente la artritis reumatoide.

Los compuestos de la presente invención mostraron excelentes actividades inhibidoras contra la señalización de JAK mediante estimulación por citocinas en sangre humana completa por medio de la actividad inhibidora de JAK.

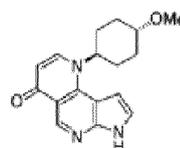
10 Adicionalmente, los resultados del ensayo de señales en sangre completa humana del Compuesto E (Ejemplo^b 20), Compuesto F (Ejemplo^b 69), Compuesto G (Ejemplo^b 70)), Compuesto H (Ejemplo^b 106)), Compuesto I (Ejemplo^b 107) y Compuesto J (Ejemplo^b 86) descrito en el documento WO2013/024895 se muestran en la Tabla 5.



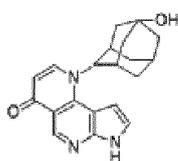
Compuesto E



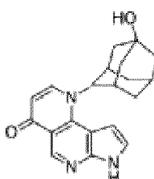
Compuesto F



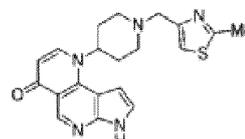
Compuesto G



Compuesto H



Compuesto I



Compuesto J

20

[TABLA5]

Compuesto	CI ₅₀ (μM)
E	1,3
F	5,9
G	6,5
H	>10
I	>10
J	7,6

4. Inhibición de la proliferación de la línea celular eritroleucémica.

25 La actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención sobre la proliferación celular mediada por la señal JAK se puede analizar usando una línea celular eritroleucémica humana, TF-1,

30 Las células TF-1 (ATCC (American Type Culture Collection)) se pueden expandir en medios RPMI1640 que contienen 5% de suero fetal bovino (en adelante denominado FBS) y 1 ng/mL de GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) utilizando un incubadora de CO₂ (5% en volumen de CO₂, 37°C). En el ensayo, las células TF-1 lavadas con PBS (solución salina tamponada con fosfato) se resuspenden en medio RPMI1640 que contiene 5% de FBS y se siembran en una placa de cultivo de 96 pocillos a 1 x 10⁴ células/pocillo. A continuación, se añade un compuesto a cada pocillo de la placa de cultivo, y las células se incuban a 37°C durante

30 minutos. A continuación, se añade una citocina tal como IL-4 o IL-6, y las células se incuban en una incubadora de CO₂ (5% en volumen de CO₂, 37°C) durante 3 días.

5 La proliferación celular se puede analizar utilizando el reactivo WST-8 (Kishida Chemical Co., Ltd.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El reactivo WST-8 se añade a cada pocillo de la placa de cultivo, y las células se incuban en una incubadora de CO₂ (5% en volumen de CO₂, 37°C) durante 4 horas. El pigmento de formazán generado se detecta midiendo la absorbancia a 450 nm con un lector de microplacas. A partir de la gráfica del logaritmo de las concentraciones de compuestos y las actividades inhibitoras, se puede calcular el valor de CI₅₀.

10 **5. Propiedad de absorción oral**

Se prefiere un compuesto que tenga propiedad de absorción oral para el tratamiento de enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, y la propiedad de absorción oral de los compuestos de la presente invención se puede medir usando ratas como sigue.

15 Se suspende un compuesto en metilcelulosa al 0,5% a una concentración de 0,6 mg/mL, y la suspensión se administra por vía oral mediante una aguja de alimentación a una rata Lewis hembra (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN INC.) a una dosis de 3 mg/kg/5 mL. A continuación, la sangre se recolecta secuencialmente a través de la vena yugular después de la administración del compuesto (después de 0,5 a 8 horas) usando heparina como anticoagulante. La sangre recogida se centrifuga a 17,652 m/s² durante 10 minutos por medio de un separador centrífugo para obtener plasma. El plasma se analiza mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC/MS/MS, fabricado por Waters) para calcular la transición de la concentración del compuesto en el plasma después de la administración oral (después de 0,5 a 8 horas).

25 **6. Efecto en el modelo de artritis de rata inducida por colágeno**

Para confirmar el efecto terapéutico sobre la artritis reumatoide particularmente entre las enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK con un modelo animal experimental, se puede usar un modelo de artritis de rata inducida por colágeno (Prostaglandin & other Lipid Mediators, 2001, 66, pág. 317-327) como sigue.

30 Se mezclan solución de colágeno de tipo II bovino (Chondrex, Inc.) y coadyuvante incompleto de Freund (Difco) en cantidades iguales y se emulsionan para preparar una solución inmunológica. A continuación, la solución inmunológica se administra por vía intracutánea a una rata hembra Lewis (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN INC.) en 4 porciones en la parte posterior y una porción en la porción de la raíz de la cola a una dosis de 100 µL/porción con una jeringa Hamilton. Siete días después de la administración de la solución inmunológica, la solución inmunológica se administra por vía intracutánea de manera similar nuevamente.

40 El compuesto que se va a administrar se suspende en metilcelulosa al 0,5% a una concentración opcionalmente determinada por el valor de CI₅₀ de la inhibición de la señalización por citocinas obtenida por el ítem 2. ensayo de señales en sangre completa anterior y la concentración del compuesto en el plasma sanguíneo obtenida mediante el ítem 5. propiedad de absorción oral anterior. La suspensión de compuesto así obtenida se administra por vía oral diariamente después de la segunda administración de la solución inmunológica.

45 El grosor de la hinchazón de la pata trasera 2 a 3 semanas después de la segunda administración de la solución inmunológica se mide con un calibrador para calcular el grado de inhibición de la artritis por el compuesto.

Ahora, se proporcionan ejemplos de formulaciones de compuestos de la presente invención. En los Ejemplos de Formulación 1 a 5, el Compuesto (A) significa un compuesto representado por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III).

50 **Ejemplo de Formulación 1**

Se elabora una preparación de gránulos que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes	
Compuesto (A)	10 mg
Lactosa	700 mg
Almidón de maíz	274 mg
HPC-L	16 mg
Total	1000 mg

Un compuesto (A) y lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan en una licuadora de tipo V. La mezcla en polvo se amasa con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) de baja viscosidad, se granula (granulación por extrusión, tamaño de matriz 0,5-1 mm) y se seca. Los gránulos secos resultantes se tamizan a través de un tamiz de agitación (malla 12/60) para obtener una preparación de gránulos.

Ejemplo de Formulación 2

Se elabora una preparación en polvo para la encapsulación que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes	
Compuesto (A)	10 mg
Lactosa	79 mg
Almidón de maíz	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	100 mg

Un compuesto (A) y lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan con estearato de magnesio en una licuadora tipo V. El polvo al 10% se coloca en cápsulas de gelatina dura Núm. 5, 100 mg en cada una.

Ejemplo de Formulación 3

Se prepara una preparación de gránulos para la encapsulación que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes	
Compuesto (A)	15 mg
Lactosa	90 mg
Almidón de maíz	42 mg
HPC-L	3 mg
Total	150 mg

Un compuesto (A) y lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan en una licuadora de tipo V. La mezcla en polvo se amasa con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) de baja viscosidad, se granula y se seca. Los gránulos secos resultantes se tamizan a través de un tamiz de agitación (malla 12/60). Los gránulos se colocan en cápsulas de gelatina dura de Núm. 4, 150 mg en cada una.

Ejemplo de Formulación 4

Se prepara una preparación de comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes	
Compuesto (A)	10 mg
Lactosa	90 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Estearato de magnesio	5 mg
CMC-Na	15 mg
Total	150 mg

Un compuesto (A), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) se tamizan a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. La mezcla en polvo se mezcla con estearato de magnesio para proporcionar una mezcla en polvo a granel. La mezcla en polvo se comprime directamente en comprimidos de 150

mg.

Ejemplo de Formulación 5

- 5 Una preparación intravenosa se prepara como sigue.

Compuesto (A)	100 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados	1000 mL

Las soluciones que tienen la composición mencionada anteriormente se administran habitualmente a un paciente por vía intravenosa a una velocidad de 1 mL por minuto.

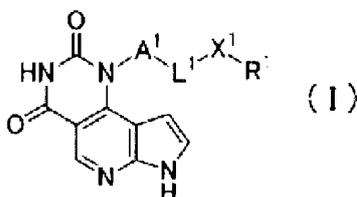
10

Aplicabilidad Industrial

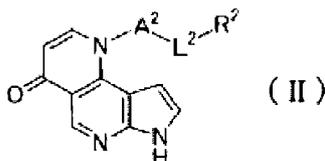
- 15 Los compuestos de la presente invención tienen excelentes actividades inhibitoras de JAK y son útiles para la prevención, el tratamiento o la mejora de enfermedades autoinmunitarias, especialmente artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, cáncer y leucemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



- 5
- [en donde A¹ es un grupo cicloalquileno C₃-C₇,
L¹ es un grupo alquileno C₁-C₆,
X¹ es O o NH, y
10 cuando X¹ es O, R¹ es un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cianohaloalquilo C₁-C₆ o un grupo cianoalquilo C₁-C₆, y
cuando X¹ es NH, R¹ es un grupo cianohaloalquilo C₁-C₄], un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L¹ es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A¹ es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X¹ es O, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R¹ es un grupo haloalquilo C₁-C₄, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R¹ es un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-{trans-4-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidino-2,4(3H, 7H)-diona, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X¹ es NH, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 35 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R¹ es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 40 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-({[trans-4-(2,4-Dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil}amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 45 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-3-({[trans-4-(2,4-Dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]metil}amino)-4,4,4-trifluorobutanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
12. Un compuesto representado por la fórmula (II):



- 50
- [en donde A² es un grupo cicloalquileno C₃-C₇,
L² es un grupo alquileno C₁-C₆, y

R^2 es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_4 y grupos haloalquilo C_1-C_4), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde L^2 es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

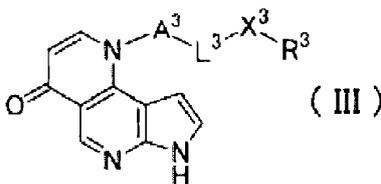
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde A^2 es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde R^2 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), un tautómero o farmacéuticamente aceptable sal del compuesto o un solvato del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde R^2 es un grupo pirazolilo (el grupo pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos metilo y grupos trifluorometilo), un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que es 1-{trans-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]ciclohexil}-1H-pirrol[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

18. Un compuesto representado por la fórmula (III):



[en donde A^3 es un grupo cicloalquileo C_3-C_7 ,

L^3 es un grupo alquileo C_1-C_6 ,

X^3 es O o NH, y

cuando X^3 es O, R^3 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6 , y

cuando X^3 es NH, R^3 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_6 o un grupo cianoalquilo C_1-C_6], un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde L^3 es un grupo metileno, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en donde A^3 es un grupo ciclohexanodiilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde X^3 es O, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^3 es un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cianohaloalquilo C_1-C_4 , un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^3 es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^3 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo o un grupo 2-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es 1-{trans-4-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]ciclohexil}-1H-

- pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 5 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es 1-{trans-4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]ciclohexil}-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-4(7H)-ona, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 10 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es 4,4,4-Trifluoro-3-{{trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metoxi}butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 15 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es (R)-4,4,4-Trifluoro-3-{{trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil}metoxi}butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 20 29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde X^3 es NH, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 30 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^3 es un grupo cianohaloalquilo C_1-C_4 , un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^3 es un grupo 3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 25 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es 4,4,4-Trifluoro-3-({[trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metil}amino)butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 30 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es (R)-4,4,4-Trifluoro-3-({[trans-4-(4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-h][1,6]naftiridin-1-il)ciclohexil]metil}amino)butanonitrilo, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo.
- 35 34. Un inhibidor de JAK que contiene el compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.
- 40 35. Un agente preventivo, terapéutico o mejorador para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades contra las cuales es eficaz la inhibición de JAK, que contiene el compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.
- 45 36. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, que contiene el compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.
37. Un medicamento que contiene el compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un solvato del mismo, como ingrediente activo.