

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 308**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2015 PCT/KR2015/008880**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16032209**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2015 E 15835571 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3196199**

54 Título: **N-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina sustituida como inhibidor de la Janus cinasa**

30 Prioridad:

**29.08.2014 KR 20140114516**

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

**24.09.2020**

73 Titular/es:

**YANG JI CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)  
 14F, 147, Gwanggyo-ro Yeongtong-gu Suwon-si  
 Gyeonggi-do 16229, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JONG HOON;  
 CHOUGH, CHI YEON;  
 JEONG, HYUN UK;  
 LEE, SUN MIN;  
 JOUNG, MI SUK;  
 KIM, SUNG JUN;  
 KIM, TAE WOOK;  
 LEE, SUNG IL;  
 YI, EUN JUNG;  
 KIM, KYEOUNG AH;  
 LEE, JAE MIN;  
 YU, SE MI;  
 JO, YOUNG SOO;  
 MOON, HONG SIK y  
 KIM, KYOUNG RAK**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 784 308 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

*N*-(pirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina sustituida como inhibidor de la Janus cinasa

**Campo técnico**

5 La presente divulgación se refiere a *N*-(pirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina sustituida y su uso como un inhibidor de la Janus cinasa (JAK).

**Antecedentes de la técnica**

10 La cinasa Janus (también denominada, en lo sucesivo en el presente documento, "JAK") realiza algunas de las diversas funciones de tirosina cinasas en proteína citoplasmática. Una serie de diversas funciones de la JAK se llevan a cabo a través de la acción de transductores de señal y activadores de la transcripción ("STAT") y son importantes como desencadenante del sistema de señalización celular iniciado por las citocinas.

15 JAK está ampliamente implicada en todo el mecanismo general de iniciación de la expresión de citocinas. Cuatro proteínas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2)) y 7 moléculas STAT son factores de iniciación conocidos. En particular, las proteínas de la familia JAK desempeñan papeles importantes en los sistemas inmunitarios intrínsecos y adaptativos. Se ha descubierto que, en la patogenia de la artritis reumatoide, los receptores de citocinas que contienen la cadena gamma común están relacionados con la expresión de las proteínas JAK1 y JAK3. También se ha descubierto que la expresión de una gran cantidad de citocinas y hormonas está implicada en el sistema de señalización citoplasmática. Patológicamente, estos hechos sugieren la probabilidad de reducción de la expresión de citocinas relacionadas con la patogenia mediante inhibición de JAK1 y JAK3. En consecuencia, los compuestos que pueden inhibir proteínas JAK tales como JAK1 y JAK3 pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples enfermedades alérgicas, inflamación y enfermedades autoinmunitarias, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis tisular (por ejemplo, mielofibrosis), inflamación por eosinofilia, esofagitis, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el hospedador, psoriasis, miositis y esclerosis múltiple.

25 La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria progresiva que provoca inflamación intraarticular, dolor y lesiones. Las citocinas precursoras inflamatorias (por ejemplo, factores de necrosis tumoral) son secretadas por la acción de linfocitos T y linfocitos B, y JAK (JAK1 y JAK3) transmite la acción de STAT de las citocinas precursoras inflamatorias e induce la secreción de citocinas intracelulares, lo que provoca inflamación y lesiones en las articulaciones. De varias citocinas, IL-1, IL-6 e IL-16 están relacionadas con el crecimiento de células que median en respuestas inflamatorias inmunitarias y probablemente también estén estrechamente relacionadas con el inicio de la artritis reumatoide. Muchos estudios realizados en seres humanos y animales también han revelado que la expresión génica a través del mecanismo JAK-STAT desempeña un papel significativo en el control de la respuesta inflamatoria.

30 Vandeghinste y col. (WO 2005/124342) descubrieron que la inhibición de JAK1 es un mecanismo diana útil para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo osteoartritis. Según un resultado experimental, los ratones con inactivación de JAK1 murieron en un periodo de 24 horas después del nacimiento debido a la inmadurez de los linfocitos, ya que JAK1 desempeña un papel absolutamente esencial en el desarrollo y la maduración de los linfocitos. En células JAK1 negativas, debido a la falta de funcionamiento de los receptores de citocinas de tipo II, la subunidad gamma-c no funcionó y, en consecuencia, los receptores de citocinas relacionados, es decir, receptores que usan la subunidad gp130, no funcionaron.

35 Entre las proteínas de la familia JAK, JAK2 está particularmente relacionada con trastornos mieloproliferativos. Es decir, la inhibición de JAK2 puede ser probablemente útil en el tratamiento de los trastornos mieloproliferativos. Las proteínas JAK1, JAK2 y JAK3 están todas relacionadas con el cáncer y se ha descubierto que son útiles para el tratamiento de tumores y, en particular, leucemia mielógena (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA)) y leucemia linfoblástica (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA)).

40 En artritis reumatoide, partiendo del entendimiento de que los síntomas de la artritis inflamatoria pueden aliviarse al inhibir la expresión de STAT1, STAT3, STAT4 y STAT6 en la ruta de transducción de señal JAK-STAT, se descubrió que la inhibición de la ruta de señalización JAK-STAT al inhibir la generación de citocinas inflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) que pueden aumentar la manifestación de los síntomas era idónea. El direccionamiento a múltiples rutas de transducción de señales es eficaz para inhibir los síntomas patológicos de enfermedad de la artritis reumatoide.

45 50 Todavía no se ha desarrollado una terapia perfecta para la artritis reumatoide y están en curso estudios sobre mecanismos relacionados. En la patogenia de la artritis reumatoide, están implicados múltiples factores relacionados con otras enfermedades inmunitarias e inflamatorias. Por este motivo, si se desarrolla un fármaco para la artritis reumatoide, puede ser más probable que el fármaco sea aplicable en otras enfermedades inmunitarias e inflamatorias (por ejemplo, enfermedad proliferativa, rechazo de injerto contra trasplante, trastorno proliferativo del cartílago, displasia y enfermedades relacionadas con la hipersecreción de IL-6 e interferón). Por lo tanto, mediante la presente invención, es posible sintetizar, producir y formular un material aplicable a dichas enfermedades y síntomas como se ha descrito anteriormente y desarrollar de este modo medicinas que pueden producirse en masa.

El documento WO 2013/091539 A1 desvela derivados de heteroarilo de pirol y usos como inhibidor de JAK. Flanagan y col. J. Med. Chem. 53 (2010) 8468-8484 desvela un inhibidor de JAK.

El documento WO 2010/014930 A3 desvela derivados de piperidina como inhibidores de JAK3.

El documento WO 2014/075393 A1 desvela inhibidores de purina de inhibidores de PI3K-delta.

5 El documento WO 2007/012953 A3 desvela derivados de pirolo[2,3-D]pirimidina.

### Descripción detallada de la invención

#### Problema técnico

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

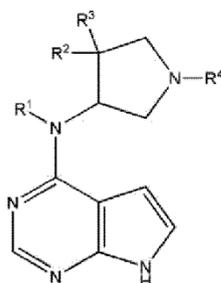
La presente invención proporciona un procedimiento para regular la actividad de la Janus cinasa (JAK) *in vitro* usando el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una JAK en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 2.

#### Solución técnica

20 En un aspecto de la presente divulgación, se proporcionar un compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.



(Fórmula 1)

En la fórmula 1, R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos forman -(alquilo C<sub>2-6</sub>)- o -(alqueno C<sub>2-6</sub>)-,

R<sup>4</sup> puede ser -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>;

25 W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup> puede ser H; halo; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; alquilo C<sub>1-10</sub>; alqueno C<sub>2-10</sub>; alquino C<sub>2-10</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>5-20</sub>

opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>,

haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos

30 en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;

heteroaril-(alquilo C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-

(alquilo C<sub>1-6</sub>); -(alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>

y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

35 En algunas realizaciones, en la fórmula 1, R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, por ejemplo, un alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado. El alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. En la fórmula 1, R<sup>1</sup> puede ser también alqueno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, por ejemplo, alqueno C<sub>2-3</sub>. En la fórmula 1, R<sup>1</sup> puede ser alquino C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, por ejemplo, alquino C<sub>2-3</sub>.

40 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -(alquilo C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado)-. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n puede ser de 2 a 6. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -(alqueno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado)-.

En algunas realizaciones, W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -

S(=O)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>); alqueno C<sub>2-10</sub> (por ejemplo, alqueno C<sub>2-6</sub>); alquino C<sub>2-10</sub> (por ejemplo, alquino C<sub>2-6</sub>); haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-3</sub>); arilo C<sub>5-20</sub> (por ejemplo, arilo C<sub>6-12</sub>) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-3</sub>), halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>) (por ejemplo, -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>)); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo (por ejemplo, furanilo, piridinilo o imidazolilo) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; heteroarilo (por ejemplo, furanilo, piridinilo o imidazolilo)-(alquilo C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); (alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>. Por ejemplo, R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, trifluoroalquilo C<sub>1-3</sub>); arilo C<sub>6-12</sub> (por ejemplo, fenilo, naftalenilo o bifenilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, trifluoroalquilo C<sub>1-3</sub>), halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo); heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo (por ejemplo, furanilo, piridinilo o imidazolilo) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; heteroaril-(alquilo C<sub>1-6</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo (por ejemplo, furanil-(alquilo C<sub>1-6</sub>), piridinil-(alquilo C<sub>1-6</sub>), o imidazolil-(alquilo C<sub>1-6</sub>)); -(alquil C<sub>1-6</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-6</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-3</sub>); (alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o -(alquil C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-6</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

En algunas realizaciones, en el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> en la fórmula 1 puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -(alquilo C<sub>2-6</sub>)-,  
R<sup>4</sup> puede ser -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>,  
W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>- -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-6</sub> y  
R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; heteroaril-(alquilo C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); (alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

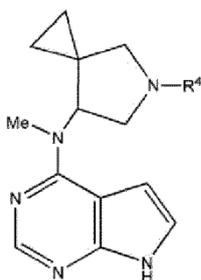
En algunas otras realizaciones, en el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> en la fórmula 1 puede ser un metilo,  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
R<sup>4</sup> puede ser -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>,  
W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-6</sub> y  
R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; heteroaril-(alquilo C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); (alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas otras realizaciones, en el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> en la fórmula 1 puede ser metilo,  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
R<sup>4</sup> puede ser -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>,  
W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>; trifluoro-(alquilo C<sub>1-3</sub>); fenilo, naftalenilo o bifenilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, trifluoro-(alquilo C<sub>1-3</sub>), halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; piperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); furanilo; piridinilo; un imidazolil-(alquilo C<sub>1-10</sub>); -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); (alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas otras realizaciones, en el compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de fórmula 1 se puede representar por la fórmula 2:



(Fórmula 2)

en la que, en la fórmula 2,

R<sup>4</sup> puede ser -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>,

W<sup>1</sup> puede no estar o puede ser -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>-,

R<sup>5</sup> puede ser H o alquilo C<sub>1-6</sub> y

R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>, cuando W<sup>1</sup> está ausente;

alquilo C<sub>1-10</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>

puede ser cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> puede ser

cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado

entre el grupo que consiste en -CF<sub>3</sub> y CN; piperidinilo sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); furanilo; piridinilo;

imidazolil-(alquilo C<sub>1-10</sub>); -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno

independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que W<sup>1</sup> es -C(=O)-;

-(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN, cuando W<sup>1</sup> es -C(=S)-;

-(alquilo C<sub>1-10</sub>), cuando W<sup>1</sup> es -C(=O)O-;

-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo

que consiste en halo y alquilo C<sub>1-10</sub>; bifenilo o bifenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre

el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-10</sub>, cuando W<sup>1</sup> es -C(=O)NR<sup>5</sup>; fenilo sustituido con al menos un -CF<sub>3</sub>,

cuando W<sup>1</sup> es -C(=S)NR<sup>5</sup> o

-(alquilo C<sub>1-10</sub>); -CF<sub>3</sub>; piperidinilo; morfolinilo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> puede ser cada uno

independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre -

(alquilo C<sub>1-10</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN y halo; naftalenilo o naftalenilo sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado entre -(alquilo C<sub>1-10</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), NO<sub>2</sub>, CN y halo, cuando W<sup>1</sup> es

-S(=O)<sub>2</sub>-.

El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede estar sustituido con una etiqueta

detectable. La etiqueta detectable puede ser una etiqueta óptica, una etiqueta eléctrica, una etiqueta magnética o una

etiqueta indirecta. La etiqueta óptica, como material generador de una señal óptica detectable, puede ser un material

radiactivo o un material cromogénico tal como un material fluorescente. La etiqueta indirecta se puede referir a un

material que puede generar una etiqueta detectable uniéndose a un material específico tal como una enzima que

convierte un sustrato en un material cromogénico, un sustrato del mismo o un material particular tal como un anticuerpo

o un antígeno. La etiqueta óptica puede ser un isótopo de cualquier elemento que constituye el compuesto de fórmula

1. Por consiguiente, el compuesto de fórmula 1 puede estar sustituido con un isótopo, por ejemplo, un isótopo

radioactivo, de al menos uno de los elementos que constituyen el compuesto de fórmula 1. Los ejemplos del isótopo

pueden incluir <sup>2</sup>H (representado también como D de deuterio), <sup>3</sup>H (representado también como T de tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C,

<sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I. El compuesto de fórmula 1 sustituido

con una etiqueta detectable, de acuerdo con una realización, se puede usar para identificar la localización de JAK en

una célula o sujeto. Por lo tanto, el compuesto de fórmula 1 sustituido con una etiqueta detectable se puede usar para

identificar y tratar un sitio de enfermedades relacionadas con aumento de la actividad de JAK.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede estar en forma de una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo. La sal puede ser una sal de adición de ácido común usada en la técnica de los inhibidores de

JAK, por ejemplo, una sal derivada de una sal inorgánica tal como ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico,

ácido sulfámico, ácido fosfórico o ácido nítrico o una sal derivada de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido

propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido

metanosulfónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico,

ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico o ácido trifluoroacético. La sal puede

estar en la forma de una sal de metal común, por ejemplo, una sal derivada de un metal tal como litio, sodio, potasio,

magnesio o calcio. La sal de adición de ácido o la sal metálica se puede preparar por un procedimiento convencional.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede estar en la forma de un solvato del mismo. Un

"solvato" se refiere a un complejo o agregado de al menos una molécula de soluto, es decir, el compuesto de fórmula

1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una molécula de disolvente. El solvato puede ser un

complejo o agregado del compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con, por ejemplo,

agua, metanol, etanol, isopropanol o ácido acético.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede estar en forma de un estereoisómero del mismo. El estereoisómero puede ser cualquier estereoisómero, incluyendo un enantiómero o un diastereómero. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede estar en una forma estereoisoméricamente pura o una mezcla de al menos un estereoisómero, por ejemplo, una mezcla racémica. El aislamiento de estereoisómeros específicos se puede realizar por uno de los procedimientos habituales conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el compuesto puede estar en forma de un estereoisómero del mismo que tiene un efecto inhibitorio de JAK mayor, por ejemplo, de 3 a 40 veces, con respecto al de la mezcla racémica del mismo. Al usar un estereoisómero específico del compuesto, se puede reducir la dosis de un compuesto. Por ejemplo, un compuesto del ejemplo 5 (valor de  $CI_{50}$  = 8,5 nM) que tiene la configuración R puede tener una actividad de inhibición de JAK1 3,5 veces mayor que la de un compuesto de Ejemplo 55 (valor de  $CI_{50}$  = 29,3 nM), que es una mezcla racémica del compuesto del ejemplo 5. Por consiguiente, al aislar un estereoisómero específico, por ejemplo, un enantiómero o diastereómero, que tiene un efecto de inhibición de JAK mayor, las enfermedades relacionadas con JAK se pueden tratar de una manera más eficiente.

Con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, los siguientes términos pueden tener los significados siguientes a menos que se indique de otro modo.

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se puede referir a un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado. A menos que se indique de otro modo, en general el grupo alquilo pueden incluir de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo pueden incluir metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo y neopentilo), n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alqueno" se puede referir a un grupo hidrocarburo monovalente insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. A menos que se indique de otro modo, en general el grupo alqueno puede incluir de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno pueden incluir etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, ciclohexenilo y n-hex-3-enilo.

El término "alquino" se puede referir a un grupo hidrocarburo monovalente insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. A menos que se indique de otro modo, en general el grupo alquino puede incluir de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquino pueden incluir etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo.

El término "haloalquilo" se puede referir a un grupo alquilo que tiene al menos un grupo sustituyente halógeno. Los ejemplos del haloalquilo pueden incluir  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CHCl_2$  y  $-C_2Cl_5$ . A menos que se indique de otro modo, en general el grupo haloalquilo puede incluir de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "arilo" se puede referir a un grupo hidrocarburo aromático que tiene un anillo monocíclico o policíclico. El anillo policíclico puede tener un anillo condensado (por ejemplo, naftaleno) y/o un anillo no condensado (por ejemplo, bifenilo). El anillo policíclico puede tener, por ejemplo, 2, 3 o 4 anillos. A menos que se indique de otro modo, en general el grupo arilo puede tener de 5 a 20 átomos de carbono en el anillo, de 6 a 15 átomos carbocíclicos, de 6 a 12 átomos carbocíclicos o de 6 a 10 átomos carbocíclicos. Los ejemplos del grupo arilo pueden incluir fenilo, naftalenilo (por ejemplo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo), bifenilo, antraceno y fenantrenilo.

El término "cicloalquilo" se puede referir a un grupo carbocíclico no aromático, por ejemplo, un grupo alquilo, alqueno o alquino cíclico. El grupo cicloalquilo pueden incluir un anillo monocíclico o policíclico. El anillo policíclico puede tener, por ejemplo, 2, 3 o 4 anillos condensados. A menos que se indique de otro modo, en general el grupo cicloalquilo puede incluir de 3 a 10 átomos carbocíclicos o de 3 a 7 átomos carbocíclicos. Los ejemplos del grupo cicloalquilo pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norcarnilo y adamantilo.

El término "heterocicloalquilo" se puede referir a un grupo heterocíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como un miembro formador de anillo. El grupo heterocicloalquilo puede incluir una estructura monocíclica o policíclica que tiene, por ejemplo, 2, 3 o 4 anillos condensados. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilo pueden incluir morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidro-benzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isooxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo y tiazolidinilo. A menos que se indique de otro modo, el grupo heterocicloalquilo puede incluir de 3 a 10 átomos formadores de anillo, de 3 a 7 átomos formadores de anillo, de 5 a 7 átomos formadores de anillo o de 5 a 6 átomos formadores de anillo.

El término "heteroarilo" se puede referir a un grupo aromático monovalente que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como átomo formador de anillo. El grupo heteroarilo puede incluir una estructura monocíclica o policíclica. El anillo policíclico puede tener, por ejemplo, 2, 3 o 4 anillos condensados. A menos que se

- indique de otro modo, en general el grupo heteroarilo puede incluir de 3 a 10 átomos en el anillo, de 3 a 7 átomos en el anillo o de 3 a 5 átomos en el anillo. El grupo heteroarilo pueden incluir 1, 2 o 3 heteroátomos. Los ejemplos del grupo heteroarilo pueden incluir piridilo, *N*-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, pirilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, iso-oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, benzoimidazolilo e indolinilo.
- 5 El término "halo" o "halógeno" se puede referir a flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "arilalquilo" se puede referir a un grupo alquilo sustituyente que incluye un grupo arilo como sustituyente. Los términos "arilo" y "alquilo" son los mismos tal como se han definido anteriormente.
- 10 El término "heteroarilalquilo" se puede referir a un grupo alquilo sustituido incluyendo un grupo heteroarilo como sustituyente. Los términos "heteroarilo" y "alquilo" son los mismos tal como se han definido anteriormente.
- En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 La composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de una enfermedad relacionada con JAK. La enfermedad puede ser una enfermedad autoinmune, una disfunción del sistema inmune, una enfermedad vírica, una enfermedad alérgica, una enfermedad de la piel, una enfermedad relacionada con la ruta IL-6, una respuesta inmune, un trastorno hiperproliferativo o un cáncer. La enfermedad autoinmune puede ser, por ejemplo, enfermedad de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o enfermedad tiroide autoinmune. La disfunción del sistema inmune, por ejemplo, rechazo de aloinjertos, una enfermedad de injerto contra huésped, una reacción de rechazo de aloinjerto o una reacción de rechazo de injerto contra huésped. La enfermedad vírica puede ser, por ejemplo, enfermedad por el virus de Epstein-Barr (VEB), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, varicela, virus del herpes zóster (VVZ) o virus del papiloma humano (VPH). El cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, leucemia, linfoma o mieloma múltiple. La respuesta inmune puede ser, por ejemplo, diarrea, irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis por contacto o hipersensibilidad alérgica por contacto. La enfermedad alérgica puede ser asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica o rinitis. Los ejemplos de enfermedad relacionada con la ruta de IL-6 pueden incluir enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi
- 20
- 25
- 30 En la composición farmacéutica, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se puede referir a una cantidad suficiente para mostrar un efecto terapéutico cuando se administra a un sujeto que necesita tratamiento. El término "tratamiento" se puede referir a tratamiento de una enfermedad o síntoma médico, por ejemplo, una enfermedad relacionada con JAK, en un mamífero, incluyendo los seres humanos y puede incluir los siguientes: (a) prevenir la aparición de una enfermedad o síntoma médico, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente; (b) aliviar una enfermedad o síntoma médico, es decir, eliminación o recuperación de una enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir una enfermedad o síntoma médico, es decir, ralentizar o detener la progresión de una enfermedad o síntoma médico en un sujeto o (d) aliviar una enfermedad o síntoma médico en un sujeto. Un experto habitual en la técnica puede elegir de manera apropiada la expresión "cantidad eficaz". Por ejemplo, la "cantidad eficaz" puede ser de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10.000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 mg.
- 35
- 40
- En la composición farmacéutica, el compuesto y la sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser el mismo tal como se ha descrito anteriormente.
- 45 En la composición farmacéutica, el "vehículo farmacéuticamente aceptable" se puede referir a un material, en general, un material inerte usado junto con un ingrediente activo para ayudar a la aplicación del principio activo. El vehículo puede incluir un excipiente, aditivo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede incluir, por ejemplo, al menos uno seleccionado entre una carga, un aglutinante, un disgregante, un tampón, un conservante, un antioxidante, un lubricante, un agente saborizante, un espesante, un agente de coloración, un emulsionante, un agente de suspensión, un estabilizante y un agente isotónico.
- 50
- La composición farmacéutica se puede administrar por vía oral o por vía no oral. La administración no oral puede incluir, por ejemplo, administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal o local. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular en cualquiera de una diversidad de formas, incluyendo en forma de un comprimido, una cápsula, una solución acuosa o una suspensión. Por ejemplo, en un comprimido oral de la composición farmacéutica, en general se puede añadir un excipiente tal como lactosa o almidón de maíz y un agente lubricante tal como estearato de magnesio. En una cápsula oral de la composición farmacéutica, la lactosa y/o almidón de maíz seco se pueden usar como diluyente. Para formular una suspensión acuosa oral, el principio activo se puede unir con un emulsionante y/o un agente de suspensión. Por ejemplo, se puede añadir un agente edulcorante
- 55

determinado y/o un agente saborizante, si fuera necesario. Para administración intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa, habitualmente se puede preparar una solución estéril del principio activo. Se puede requerir que el pH de esta solución se ajuste a un nivel adecuado y que la solución se tampone. Para administración intravenosa, puede ser necesario ajustar una concentración total de soluto para que la preparación sea isotónica. La composición farmacéutica puede estar en forma de una solución acuosa que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como una solución salina a un nivel de pH de 7,4. Esta solución se puede introducir en el torrente sanguíneo muscular de un paciente mediante una inyección de bolo local.

El compuesto de fórmula 1 definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención puede tener un efecto de inhibición de la actividad de una o más JAK. El término "inhibición" se puede referir a reducir la actividad de una o dos o más cinasas.

La "JAK", tal como se usa en el presente documento, puede incluir cualquier enzima de la familia de la cinasa Janus. En algunas realizaciones, el compuesto puede inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, el compuesto puede inhibir de manera selectiva la actividad de JAK1, JAK2 y TYK2. En algunas otras realizaciones, el compuesto puede inhibir de manera selectiva solo la actividad de JAK1. Por ejemplo, un compuesto del ejemplo 44 puede inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 44 puede inhibir las actividades de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 en un 100 %, 96 %, 96 % y 98 %, respectivamente, a una concentración de 1 uM. Un compuesto del ejemplo 39 puede inhibir de manera selectiva la actividad de JAK1, JAK2 y TYK2. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39 puede inhibir las actividades de JAK1, JAK2 y TYK2 en un 99 %, 95 % y 93 %, respectivamente, a una concentración de 1 uM, mientras que el compuesto del ejemplo 39 puede inhibir la actividad de JAK3 solamente en un 65 %. Un compuesto del ejemplo 60 puede inhibir de manera selectiva la actividad de JAK1. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 60 puede inhibir las actividades de JAK2, JAK3 y TYK2 en un -3 %, -14 % y 0 %, respectivamente, a una concentración de inhibición de 1 uM, mientras que inhibe la actividad de JAK1 en un 96 %. En este caso, el efecto de inhibición se evaluó de acuerdo con el grado al cual JAK inhibe la conversión de ATP a ADP en presencia de un compuesto de acuerdo con una realización. Cuando una absorbancia medida es inferior que aquella de una curva de absorción estándar, el efecto de inhibición tiene un valor negativo menor que un valor de control negativo, el cual indica sustancialmente un efecto de inhibición del 0 % que no tiene eficacia inhibidora.

Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede ser selectivo para un tipo particular de JAK. El término "selectivo" o "de manera selectiva" tal como se usa en el presente documento puede indicar que un compuesto determinado de acuerdo con una realización tiene un efecto inhibitor mayor sobre una JAK específica que sobre al menos otra JAK. En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con una realización puede ser un inhibidor selectivo para JAK1 o JAK2, en comparación con JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con una realización puede ser un inhibidor selectivo para JAK1, en comparación con JAK2, JAK3 y/o TYK2. En particular, dado que un inhibidor de JAK3 puede mostrar un efecto de inhibición inmune, un inhibidor selectivo de JAK2, a diferencia del inhibidor selectivo de JAK3, se puede usar para tratar el cáncer tal como mieloma o mielofibrosis sin un efecto secundario de inhibición inmunológica. La selectividad para una JAK específica puede ser de al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces, 20 veces, 40 veces, 100 veces, 200 veces, 500 veces o 1000 veces la de otras JAK. En comparación con una capacidad de inhibición (%) a 1 uM, un compuesto de acuerdo con una realización puede tener 44 veces la selectividad para JAK1 sobre JAK2 ( $-91 < \text{JAK1} (\%) / \text{JAK2} (\%) < 44$ ). En algunas realizaciones, el compuesto puede tener 40 veces la selectividad de JAK1 sobre JAK3 ( $-65 < \text{JAK1} (\%) / \text{JAK3} (\%) < 40$ ). En algunas otras realizaciones, el compuesto puede tener 62 veces la selectividad para JAK1 sobre JAK2 ( $-19,75 < \text{JAK1} (\%) / \text{TYK2} (\%) < 62$ ). La selectividad se puede medir por cualquiera de los procedimientos convencionales conocidos en la técnica. La selectividad se puede probar en la  $K_m$  de cada enzima.

La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones se puede usar en combinación con al menos otro agente terapéutico usado para el tratamiento de enfermedades relacionadas con JAK. Los ejemplos del agente terapéutico pueden incluir un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor y un agente antineoplásico. El uso combinado de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones con un agente terapéutico para el tratamiento del mieloma múltiple puede mejorar la respuesta terapéutica sin más problemas de toxicidad, en comparación con cuando se prescribe el inhibidor de JAK en solitario. Los ejemplos del agente terapéutico que se pueden usar en combinación para el tratamiento del mieloma múltiple pueden incluir melfalán, una combinación de melfalán y prednisona, doxorubicina, dexametasona y Velcade. Dicha terapia de combinación puede proporcionar un efecto sinérgico. Además, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede resolver un problema de tolerancia al fármaco de dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple. El agente terapéutico usado en la terapia de combinación se puede administrar de una vez o de manera continua en combinación con un inhibidor de JAK. En algunas realizaciones, el agente terapéutico y un inhibidor JAK se puede administrar de manera simultánea o secuencial, por ejemplo, de forma separada entre sí.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un uso del compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad relacionada con JAK.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un uso del compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de una medicina para el tratamiento de una enfermedad relacionada con JAK.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de una JAK, incluyendo el procedimiento inhibir la actividad de la JAK poniendo en contacto, con la JAK, al compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente.

5 La puesta en contacto se realiza *in vitro*. Se desvela que la puesta en contacto se puede realizar *in vivo*. En algunas realizaciones del procedimiento, la JAK puede estar presente en la célula. La JAK puede ser JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2.

La inhibición puede estar reduciendo la actividad de la JAK. La inhibición puede estar reduciendo la actividad de un tipo particular de JAK en un grado mayor, en comparación con otros tipos de JAK. Por ejemplo, la inhibición puede incluir la inhibición selectiva de JAK1 cuando está en presencia de JAK1 y al menos uno de JAK2, JAK3 y TYK2.

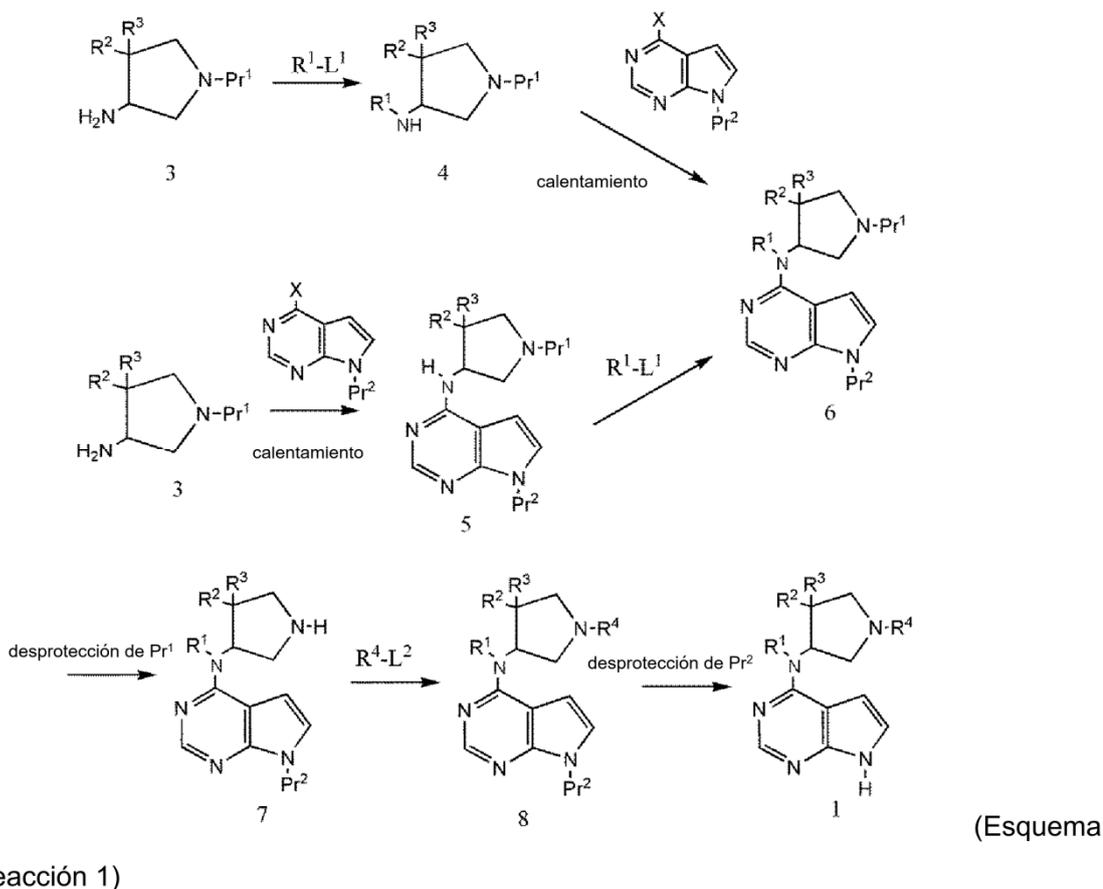
10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a JAK en un sujeto, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente, a un sujeto.

15 Un experto habitual en la técnica puede seleccionar una vía de administración adecuada del compuesto para el uso de la invención dependiendo de la afección de un sujeto. La administración puede ser administración oral, no oral o local.

20 En algunas realizaciones del compuesto para su uso, una cantidad de dosificación se puede variar dependiendo de diversos factores, incluyendo la afección de un paciente, una vía de administración y una decisión del médico. A cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar basándose en una curva de respuesta a dosis obtenida mediante un ensayo de modelo animal o *in vitro*. Una proporción y concentración del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones en una composición farmacéutica para administrar se puede determinar de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto, la vía de administración y una cantidad de dosificación terapéutica. Una dosis administrada a un sujeto puede ser de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg al día o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg al día. El nivel de dosificación puede variar dependiendo de la edad, peso, susceptibilidad o afección del individuo.

25 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad, la enfermedad puede ser una enfermedad relacionada con JAK. La enfermedad puede ser una enfermedad autoinmune, una disfunción del sistema inmune, una enfermedad vírica, una enfermedad alérgica, una enfermedad de la piel, una enfermedad relacionada con la ruta IL-6, una respuesta inmune, un trastorno hiperproliferativo o un cáncer tal como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades relacionadas con JAK. Este agente terapéutico puede ser el mismo tal como se ha descrito anteriormente.

35 Un compuesto de fórmula 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las realizaciones, se puede preparar por un procedimiento ilustrado en el esquema de reacción 1.



En el esquema de reacción 1, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> en las fórmulas 3, 4, 5, 6, 7 y 8 pueden ser un grupo saliente, Pr<sup>1</sup> y Pr<sup>2</sup> pueden ser un grupo protector de amino, X puede ser F, Cl, Br o I y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales tal como se ha descrito anteriormente en relación con la fórmula 1.

5 El procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una realización puede incluir:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula 4 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con 6-halo-7-desazapurina para formar un compuesto de fórmula 6 mediante; o

10 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con 6-halo-7-desazapurina para formar un compuesto de fórmula 5 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula 6;

(c) desproteger un nitrógeno de un anillo de pirrolidina en el compuesto de fórmula 6 para formar un compuesto de fórmula 7;

15 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>-X<sup>2</sup> para formar un compuesto de fórmula 8 y

(e) desproteger el compuesto de fórmula 8 para preparar el compuesto de fórmula 1.

20 En el procedimiento, la etapa (a) que incluye el "hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> para formar un compuesto de fórmula 4" y el "hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con 6-halo-7-desazapurina para formar un compuesto de fórmula 6" puede incluir, por ejemplo, alquilación (por ejemplo, metilación), alquenilación o alquilación.

25 En el procedimiento, el "hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con 6-halo-7-desazapurina para formar la generación de un compuesto de fórmula 6" en la etapa (a) y el "hacer un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con 6-halo-7-desazapurina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 5" en la etapa (b) se puede realizar en un disolvente adecuado mientras se calentaba o en condiciones de reflujo. La 6-halo-7-desazapurina se puede adquirir en el mercado para su uso. el halo puede ser, por ejemplo, cloro.

En el procedimiento, la etapa (c) de "desprotección de un nitrógeno de un anillo de pirrolidina en el compuesto de fórmula 6 para formar un compuesto de fórmula 7" y la etapa (e) de "desprotección del compuesto de fórmula 8 para preparar el compuesto de fórmula 1" se puede realizar por cualquier procedimiento de desprotección conocido.

En el procedimiento, la etapa (d) de "hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>-X<sup>2</sup>

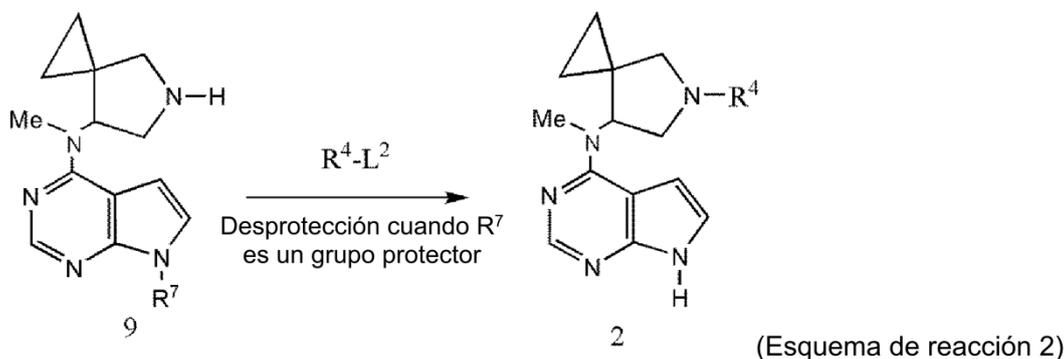
para formar un compuesto de fórmula 8" se puede realizar por sustitución de X<sup>2</sup> con N.

5 Con respecto al procedimiento anteriormente descrito, la expresión "grupo saliente" tal como se usa en el presente documento se puede referir a un grupo funcional o átomo que se puede reemplazar por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. Como ejemplos, los ejemplos habituales de los grupos salientes pueden incluir un grupo cloro, un grupo yodo; un grupo éster sulfónico, por ejemplo, tosilato, brosilato, nosilato y similares y un grupo alquilo, por ejemplo, acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

10 El término "protegido" puede indicar que al menos un grupo funcional de un compuesto está protegido de reacciones indeseables usando un grupo protector o grupo de bloqueo. Los grupos funcionales que se pueden proteger pueden incluir un carbamato (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo), que es un grupo protector habitual para un grupo amino.

La expresión "grupo protector de amino" tal como se usa en el presente documento se puede referir a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseables en un grupo amino. Los ejemplos habituales del grupo protector de amino pueden incluir *tert*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS).

15 En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una realización, incluyendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9 o una sal del mismo con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup> para formar el compuesto de fórmula 2.



20 En el esquema de reacción 2, R<sup>7</sup> puede ser H o un grupo protector de amino, L<sup>2</sup> puede ser un grupo saliente y R<sup>4</sup> puede ser el mismo, tal como se ha descrito anteriormente en relación con la fórmula 1.

25 El compuesto de fórmula 9 se puede preparar por un procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 9 se puede preparar haciendo reaccionar (*R*)-5-bencil-*N*-metil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina y 6-halo-7-desazapurina en presencia de carbonato potásico mientras se calienta o se somete a reflujo, para obtener (*R*)-*N*-(5-bencil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina y haciendo reaccionar después el producto obtenido con hidrógeno en presencia de paladio/carbono como catalizador. Cuando R<sup>7</sup> es un grupo protector de amino, este grupo protector de amino se puede introducir mediante un procedimiento habitual. Un experto habitual en la técnica puede sintetizar la (*R*)-5-bencil-*N*-metil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina y la 6-halo-7-desazapurina o se pueden adquirir en el mercado para su uso. Cuando R<sup>7</sup> es un grupo protector de amino, el procedimiento puede incluir además de manera opcional una etapa de desprotección.

30 El compuesto de fórmula 2 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 9 o una sal del mismo con un compuesto de fórmula R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup> en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida. Por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 9 o una sal del mismo con 1-bromobutano en *N,N*-dimetilformamida en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina a temperatura ambiente, se puede preparar (*R*)-*N*-(5-butil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin 4-amina.

35 En los procedimientos descritos anteriormente, los compuestos de acuerdo con las realizaciones se pueden preparar usando un procedimiento o proceso general o se pueden preparar a partir de un material de partida que se puede obtener con facilidad, basándose en otra información fácilmente disponible para un experto habitual en la técnica. Los procedimientos de síntesis detallados de los compuestos de acuerdo con las realizaciones se describen en los ejemplos que se describirán más adelante.

40 Los compuestos de acuerdo con las realizaciones, incluyendo las sales de los mismos y los solvatos de los mismos, incluyendo los hidratos de los mismos, se pueden preparar usando un procedimiento de síntesis orgánica general ampliamente conocido en la técnica, a través de una de las múltiples rutas de síntesis disponibles.

Las reacciones de síntesis de los compuestos de acuerdo con las realizaciones se pueden realizar en un disolvente

5 adecuado que un experto habitual en la técnica de la síntesis orgánica puede elegir con facilidad. El disolvente adecuado puede ser sustancialmente no reactivo a un material de partida o reactivo, un intermedio o un producto de reacción en un intervalo de temperatura de reacción, es decir, desde el punto de congelación al punto de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede realizar en un disolvente o en una mezcla de al menos dos disolventes. Para cada etapa específica de reacción se puede seleccionar un disolvente adecuado.

La síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede incluir proteger y desproteger diversos grupos funcionales. Si existe o no una necesidad realizar un procedimiento de protección y desprotección y la selección de un grupo de protección adecuado, lo puede determinar con facilidad un experto habitual en la técnica.

10 La reacción de síntesis se puede observar usando cualquier procedimiento conocido en la técnica adecuada. Por ejemplo, se puede observar la formación de productos de reacción mediante espectroscopía, por ejemplo, espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía por infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, luz UV visible) o espectrometría de masas; o cromatografía, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC). Los compuestos de acuerdo con las realizaciones se pueden sintetizar mediante numerosas rutas de síntesis conocidas desveladas en los documentos.

### 15 **Efectos ventajosos de la invención**

En un aspecto de la presente divulgación, un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar como un inhibidor de JAK.

20 En otro aspecto de la presente divulgación, una composición farmacéutica que incluye el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar enfermedades relacionadas con JAK.

En otro aspecto de la presente divulgación, mediante un procedimiento de regulación de la actividad de una JAK *in vitro* usando el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, la actividad de la JAK se puede regular de manera eficaz.

25 En otro aspecto de la presente divulgación, mediante un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto administrando el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto, la enfermedad del sujeto se puede tratar de manera eficaz (no de acuerdo con la invención).

30 En otro aspecto de la presente divulgación, mediante un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 2 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el compuesto de fórmula 2 se puede preparar de manera eficaz.

### **Descripción del dibujo**

La FIG. 1 es un gráfico del volumen de edema de la pata trasera en ratones modelo artríticos con respecto al tiempo de administración del fármaco (días) después de la primera inmunización.

### **Modo de la invención**

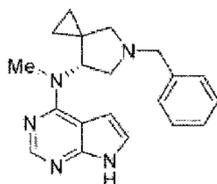
35 Una o más de las realizaciones de la presente divulgación se describirán ahora en detalle con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la una o más realizaciones de la presente divulgación.

40 A menos que se indique de otra manera en los ejemplos siguientes, los reactivos, materiales de partida y disolventes usados en los ejemplos siguientes se adquirieron de proveedores comerciales (por ejemplo, Aldrich, Fluka, Sigma, Acros, DAEJUNG Chemicals & Metals Co., Ltd., TCI y similares) y se usaron sin más purificación. La purificación implicada en los procedimientos de síntesis se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm) (disponible en Merck).

1. Ejemplo de preparación de intermedios

45 Algunos compuestos usados en los ejemplos siguientes se sintetizaron usando intermedios que se sintetizaron como sigue.

**(1.1) Intermedio 1: (R)-N-(5-bencil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

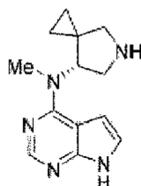


Se colocaron 2,000 g de (*R*)-5-bencil-*N*-metil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (disponible en Sundia, China) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se le añadieron 40,0 ml de agua destilada. Después se le añadieron 1,490 g de 6-cloro-7-desazapurina (disponible en Acros), se añadieron 2,560 g de carbonato potásico a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 36 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se extrajo tres veces con 40,0 ml de diclorometano para recoger una fase orgánica. La fase orgánica recogida se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:DCM=2:98).

Como resultado, se obtuvieron 2,370 g de (*R*)-*N*-(5-bencil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina con un rendimiento del 77,0 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,20 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,19 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,64 (dd, *J* = 31,2, 12,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 0,63 (s, 2H), 0,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H).

#### (1.2) Intermedio 2: (*R*)-*N*-metil-*N*-(5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

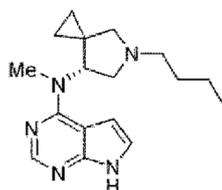


Se colocaron 2,350 g de (*R*)-*N*-(5-bencil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se disolvieron con 25,0 ml de metanol. Después se le añadieron 2,350 g de paladio al 10 % p/p/carbono (disponible en Acros), se instaló un globo que contenía hidrógeno en el matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante aproximadamente 39 horas y después se filtró usando un filtro Celite 545 (Celite™ 545) (disponible en DAEJUNG Chemicals & Metals Co., Ltd.). El filtrado resultante se concentró a presión reducida.

Como resultado, se obtuvieron 1,510 g de (*R*)-*N*-metil-*N*-(5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina con un rendimiento del 88,0 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 23,1, 16,5 Hz, 1H), 3,72-3,56 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 4H), 3,30-3,11 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 0,93 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 0,82-0,68 (m, 2H), 0,68-0,46 (m, 1H).

#### Ejemplo 1. (*R*)-*N*-(5-butil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

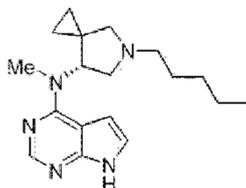


Se colocaron 70,0 mg de (*R*)-*N*-metil-*N*-(5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en un matraz de fondo redondo de 5 ml y después se disolvió con 1,0 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después se añadieron 59,3 mg de 1-bromobutano (disponible en Sigma-Aldrich) a la solución, 0,100 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (disponible en DAEJUNG Chemicals & Metals Co., Ltd.) se le añadieron. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:DCM=2:98). La fracción recogida se concentró a presión reducida u después adicionalmente al vacío. Como resultado, se obtuvieron 35,0 mg de (*R*)-*N*-(5-butil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina con un rendimiento del 40,7 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 0,74 (s, 2H), 0,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>) 300,2, encontrado 300,2.

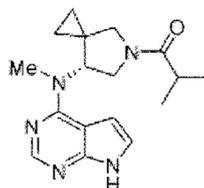
Se sintetizaron compuestos adicionales de acuerdo con las realizaciones descritas a continuación de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1.

**Ejemplo 2. (R)-N-metil-N-(5-pentil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



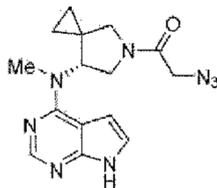
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,57-2,48 (m, 3H), 1,71-1,66 (m, 4H), 1,37-1,33 (m, 2H), 0,97-0,91 (m, 4H), 0,79-0,66 (m, 2H), 0,55-0,50 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>) 314,2, encontrado 314,2.

**Ejemplo 3. (R)-2-metil-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona**



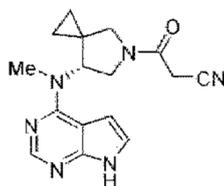
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,60-6,57 (m, 1H), 5,54-5,41 (m, 1H), 4,20-3,79 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 4H), 2,74-2,59 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 6H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,90-0,65 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O + H<sup>+</sup>) 314,2, encontrado 314,2.

**Ejemplo 4. (R)-2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona**



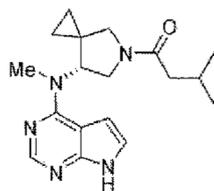
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,84-3,57 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 3H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,92-0,74 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 327,2, encontrado 327,1.

**Ejemplo 5. (R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo**



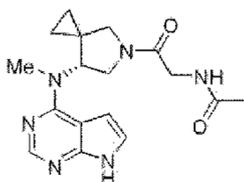
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,16-6,95 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 5,63-5,34 (m, 1H), 4,27-4,02 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,48-3,35 (m, 4H), 1,17-0,96 (m, 1H), 0,84 (ddd, *J* = 19,4, 10,7, 4,3 Hz, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 311,2, encontrado 311,2.

**Ejemplo 6. (R)-3-metil-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)butan-1-ona**



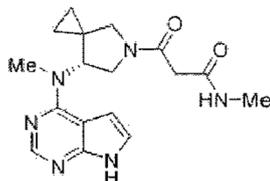
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,47-5,36 (m, 1H), 4,16-3,74 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 4H), 2,29-2,18 (m, 3H), 1,09-0,98 (m, 7H), 0,90-0,73 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O + H<sup>+</sup>) 328,2, encontrado 328,2.

5 **Ejemplo 7. (R)-N-(2-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxoetil)acetamida**



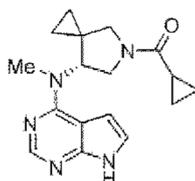
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,53 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 31,6, 6,4 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 343,2, encontrado 343,1.

**Ejemplo 8. (R)-N-metil-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida**



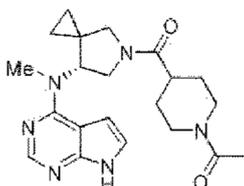
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,96 (d, *J* = 30,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,51-5,34 (m, 1H), 4,13 (ddd, *J* = 21,2, 12,6, 7,5 Hz, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 14,5 Hz, 3H), 3,35 (t, *J* = 19,8 Hz, 2H), 2,83 (dd, *J* = 4,5, 2,1 Hz, 3H), 1,11-0,94 (m, 1H), 0,90-0,68 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 343,2, encontrado 343,1.

**Ejemplo 9. (R)-ciclopropil(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,32 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,56-5,39 (m, 1H), 4,36-3,86 (m, 3H), 3,65-3,36 (m, 4H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,11-0,94 (m, 3H), 0,81-0,71 (m, 5H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O + H<sup>+</sup>) 312,2, encontrado 312,1.

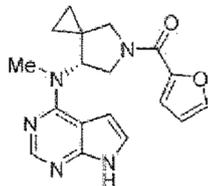
25 **Ejemplo 10. (R)-1-(4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,80 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,9 Hz,

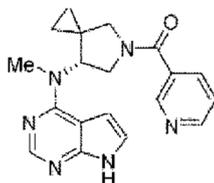
1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,64 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,23-4,02 (m, 1H), 4,00-3,78 (m, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,94-0,76 (m, 4H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{27}H_{28}N_6O_2 + H^+$ ) 397,2, encontrado 397,2.

**Ejemplo 11. (R)-furan-2-il(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona**



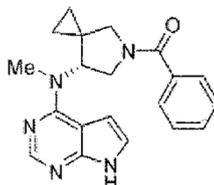
5 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,26 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,06 (s, 1H), 0,90-0,80 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{18}H_{19}N_5O_2 + H^+$ ) 338,2, encontrado 338,1.

10 **Ejemplo 12. (R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(piridin-3-il)metanona**



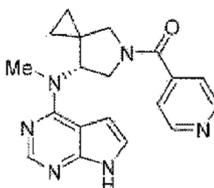
15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 25,2$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 21,6$  Hz, 1H), 5,59-5,35 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,88-3,43 (m, 5H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 2H), 0,69 (s, 1H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{19}H_{20}N_6O + H^+$ ) 349,2, encontrado 349,2.

15 **Ejemplo 13. (R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(fenil)metanona**



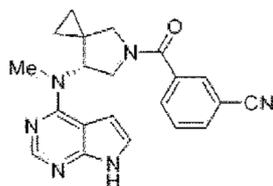
20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,23 (d,  $J = 26,8$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,44 (s, 3H), 7,04 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 22,0$  Hz, 1H), 5,47 (d,  $J = 78,0$  Hz, 1H), 4,27-4,11 (m, 2H), 3,84-3,62 (m, 2H), 3,45 (d,  $J = 20,0$  Hz, 3H), 1,05 (s, 1H), 0,89-0,66 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{20}H_{21}N_5O + H^+$ ) 348,2, encontrado 348,2.

20 **Ejemplo 14. (R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(piridin-4-il)metanona**



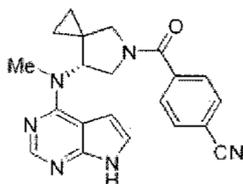
25 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,49 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 11,6, 5,6$  Hz, 2H), 8,28 (d,  $J = 26,0$  Hz, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H), 5,58-5,36 (m, 1H), 4,31-4,08 (m, 2H), 3,77-3,42 (m, 5H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,99-0,80 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{19}H_{20}N_6O + H^+$ ) 349,2, encontrado 349,1.

**Ejemplo 15. (R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)carbonil)benzonitrilo**



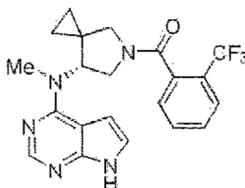
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,63 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 24,4$  Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 5,60-5,35 (m, 1H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,84-3,63 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,94-0,79 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ ) 373,2, encontrado 373,1.

5 **Ejemplo 16.** **(R)-4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)benzonitrilo**



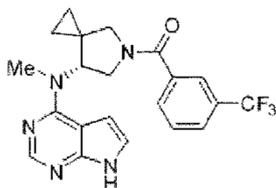
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 26,8$  Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 20,4$  Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,36-4,02 (m, 2H), 3,79-3,18 (m, 5H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,99-0,73 (m, 2H), 0,68 (s, 1H). EMBR (IEN) calc. para ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ ) 373,2, encontrado 373,2.

**Ejemplo 17.** **(R)-7-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-(trifluorometil)fenil)metanona**



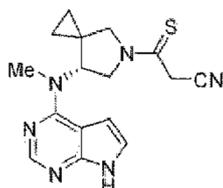
15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,02 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 32,4$  Hz, 1H), 7,80-7,51 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 5,63-5,36 (m, 1H), 4,27-3,86 (m, 2H), 3,69-3,11 (m, 5H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,94-0,81 (m, 2H), 0,75-0,54 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}^+$ ) 416,2, encontrado 416,1.

**Ejemplo 18.** **(R)-7-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanona**



20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 26,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 20,4$  Hz, 1H), 5,64-5,37 (m, 1H), 4,36-4,05 (m, 2H), 3,86-3,37 (m, 5H), 1,11 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 0,99-0,69 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}^+$ ) 416,2, encontrado 416,1.

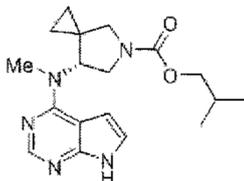
**Ejemplo 19.** **(R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo**



25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,07 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 1H), 6,57 (dd,  $J = 5,7, 3,7$  Hz, 1H),

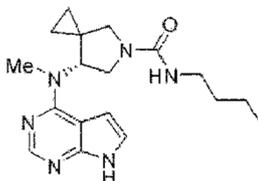
5,45 (tt,  $J = 186,7, 93,9$  Hz, 1H), 4,42-4,25 (m, 1H), 4,20 (dd,  $J = 131,3, 13,0$  Hz, 1H), 4,01 (dd,  $J = 162,4, 14,4$  Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,90 (dd,  $J = 211,1, 11,8$  Hz, 1H), 3,44 (t,  $J = 19,7$  Hz, 3H), 1,16-1,00 (m, 1H), 0,97-0,74 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{16}H_{18}N_6S + H^+$ ) 327,1, encontrado 327,1.

5 **Ejemplo 20.** (*R*)-7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isobutilo



RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,72 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,42 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,93 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,02-0,88 (m, 7H), 0,78 (d,  $J = 9,6$  Hz, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{18}H_{25}N_5O_2 + H^+$ ) 344,2, encontrado 344,2.

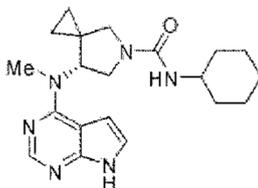
10 **Ejemplo 21.** (*R*)-*N*-butil-7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,39 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,97 (dd,  $J = 10,9, 7,4$  Hz, 1H), 3,74 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J = 11,0, 1,6$  Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 13,2, 6,4$  Hz, 2H), 1,66-1,42 (m, 2H), 1,35 (dc,  $J = 14,2, 7,3$  Hz, 2H), 0,99 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 0,92 (dd,  $J = 7,8, 6,7$  Hz, 3H), 0,75 (s, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{18}H_{26}N_6O + H^+$ ) 343,2, encontrado 343,2.

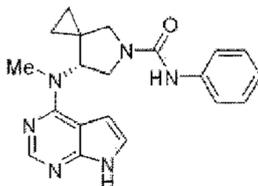
15

**Ejemplo 22.** (*R*)-*N*-ciclohexil-7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



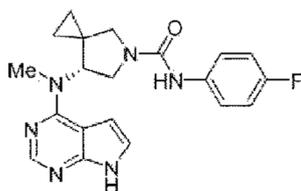
20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 5,39 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 10,9, 7,4$  Hz, 1H), 3,74 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,63 (dd,  $J = 11,0, 1,7$  Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 1,97 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,69 (dd,  $J = 8,7, 4,1$  Hz, 2H), 1,61 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,37 (dd,  $J = 23,1, 11,4$  Hz, 2H), 1,21-1,03 (m, 3H), 0,99 (dd,  $J = 15,2, 8,0$  Hz, 1H), 0,77 (s, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{20}H_{28}N_6O + H^+$ ) 369,2, encontrado 369,2.

25 **Ejemplo 23.** (*R*)-7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-*N*-fenil-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



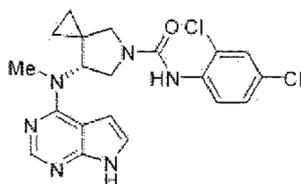
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,27 (dd,  $J = 9,1, 6,7$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,42 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 10,9, 7,5$  Hz, 1H), 3,86 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,08-0,99 (m, 1H), 0,78 (s, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{20}H_{22}N_6O + H^+$ ) 363,2, encontrado 363,2.

30 **Ejemplo 24.** (*R*)-*N*-(4-fluorofenil)-7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



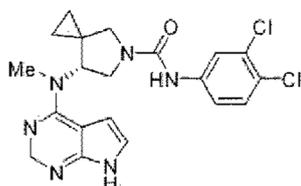
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,10-7,09 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 381,2, encontrado 381,2.

**Ejemplo 25.** (R)-N-(2,4-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



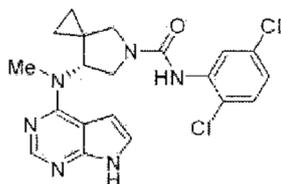
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 4H), 1,11 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 0,90-0,85 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 431,1, encontrado 431,1.

**Ejemplo 26.** (R)-N-(3,4-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



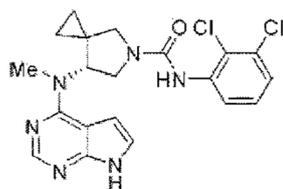
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 1,09-1,06 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 431,1, encontrado 431,1.

20 **Ejemplo 27.** (R)-N-(2,5-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



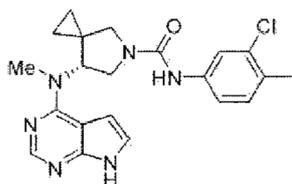
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 0,94-0,85 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 431,1, encontrado 431,1.

**Ejemplo 28.** (R)-N-(2,3-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida



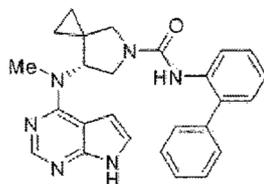
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,03 (s, 1H), 8,39-8,21 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 3,9, 3,3 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 22,4, 10,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,14-1,01 (m, 1H), 0,84 (s, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 431,1, encontrado 431,0.

**Ejemplo 29. (R)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida**



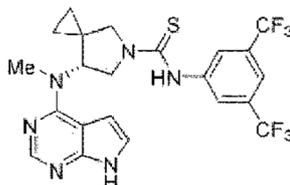
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,82-0,71 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 411,2, encontrado 411,1.

**Ejemplo 30. (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-il)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida**



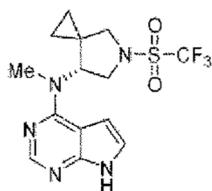
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51-7,30 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,9, 7,5 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,04-0,95 (m, 1H), 0,78-0,59 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 439,2, encontrado 439,2.

20 **Ejemplo 31. (R)-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida**



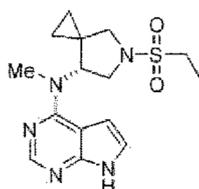
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 0,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S + H<sup>+</sup>) 515,1, encontrado 515,1.

**Ejemplo 32. (R)-N-metil-N-(5-((trifluorometil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,56 (dd, *J* = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 4H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,89-0,83 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 376,1, encontrado 376,1.

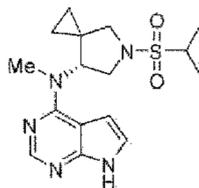
5 **Ejemplo 33. (R)-N-(5-(etilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,3, 2,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,86-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 336,2, encontrado 336,1.

10

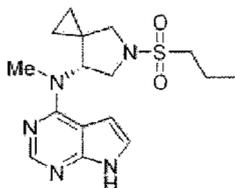
**Ejemplo 34. (R)-N-(5-(isopropilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 350,2, encontrado 350,2.

15

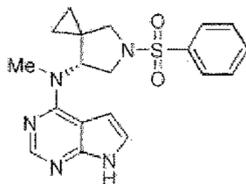
**Ejemplo 35. (R)-N-metil-N-(5-(propilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,82-5,55 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,35 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,07-1,02 (m, 1H), 0,86-0,71 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 350,2, encontrado 350,1.

20

**Ejemplo 36. (R)-N-metil-N-(5-(fenilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

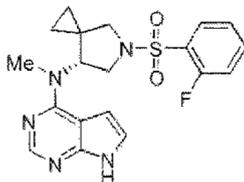


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,74-7,57 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,45 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,93-0,87 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,67-0,59 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 384,2, encontrado

25

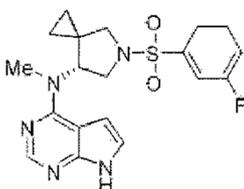
384,1.

**Ejemplo 37.** (*R*)-*N*-(5-((2-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



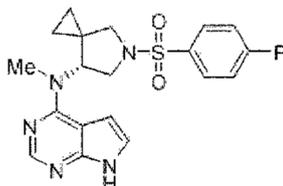
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,49-5,46 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,98-0,88 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 402,1, encontrado 402,1.

10 **Ejemplo 38.** (*R*)-*N*-(5-((3-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



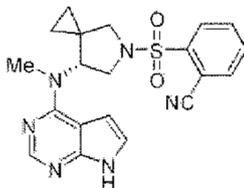
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,96-0,91 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 1H), 0,69-0,68 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 402,1, encontrado 402,1.

**Ejemplo 39.** (*R*)-*N*-(5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



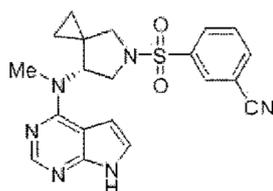
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 5,46 (dd, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 3,71-3,53 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 402,1, encontrado 402,1.

**Ejemplo 40.** (*R*)-2-((7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonyl)benzonitrilo



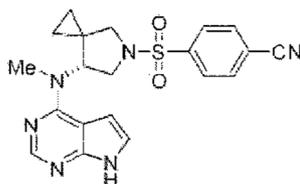
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 5,52 (dd, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,72 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,06-0,94 (m, 1H), 0,88-0,69 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 409,1, encontrado 409,1.

30 **Ejemplo 41.** (*R*)-3-((7-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonyl)benzonitrilo



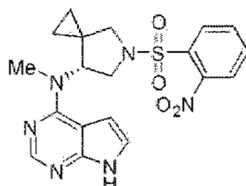
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 5,44-5,32 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,98-0,88 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 409,1, encontrado 409,1.

**Ejemplo 42. (R)-4-((7-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonil)benzonitrilo**



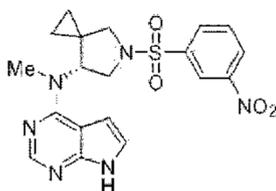
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,85-0,74 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 409,1, encontrado 409,1.

**Ejemplo 43. (R)-N-metil-N-(5-((2-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



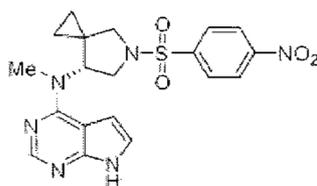
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,07 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,92-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S + H<sup>+</sup>) 429,1, encontrado 429,1.

20 **Ejemplo 44. (R)-N-metil-N-(5-((3-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



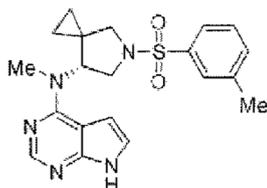
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,07 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,8, 7,6 Hz, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,92-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S + H<sup>+</sup>) 429,1, encontrado 429,1.

**Ejemplo 45. (R)-N-metil-N-(5-((4-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



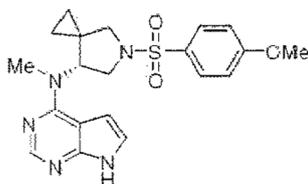
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,88-0,79 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S + H<sup>+</sup>) 429,1, encontrado 429,1.

**Ejemplo 46. (R)-N-metil-N-(5-(m-tolilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



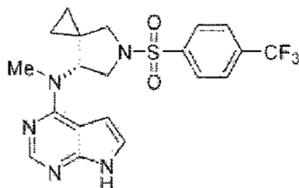
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,47-7,46 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45-5,43 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,10-3,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 0,93-0,88 (m, 1H), 0,79-0,73 (m, 1H), 0,67-0,59 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 398,2, encontrado 398,1.

**Ejemplo 47. (R)-N-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



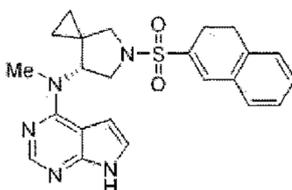
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,61 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S + H<sup>+</sup>) 414,2, encontrado 414,1.

**Ejemplo 48. (R)-N-metil-N-(5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H), 0,81-0,75 (m, 1H), 0,71-0,62 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 452,1, encontrado 452,1.

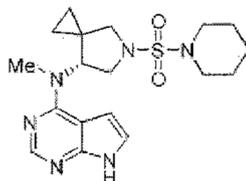
**Ejemplo 49. (R)-N-metil-N-(5-(naftalen-2-ilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1H),

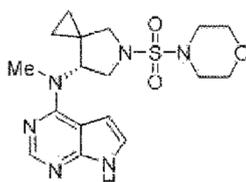
7,72-7,59 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,54-5,41 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,62 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,17 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 0,90-0,84 (m, 1H), 0,78-0,72 (m, 1H), 0,68-0,57 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{23}H_{23}N_5O_2S + H^+$ ) 434,2, encontrado 434,1.

- 5 **Ejemplo 50. (R)-N-metil-N-(5-(piperidin-1-ilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



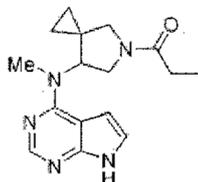
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 5,52 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,87 (dd,  $J = 10,8, 7,6$  Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,31-3,28 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 7H), 1,04-1,01 (m, 1H), 0,82-0,74 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{18}H_{26}N_6O_2S + H^+$ ) 391,2, encontrado 391,1.

- 10 **Ejemplo 51. (R)-N-metil-N-(5-(morfolinosulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



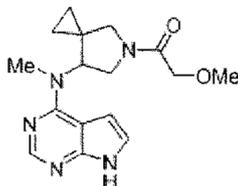
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 5,58 (dd,  $J = 7,6, 2,8$  Hz, 1H), 3,93 (dd,  $J = 10,8, 7,6$  Hz, 1H), 3,78 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,83-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{17}H_{24}N_6O_3S + H^+$ ) 393,2, encontrado 393,1.

- 15 **Ejemplo 52. 1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona**

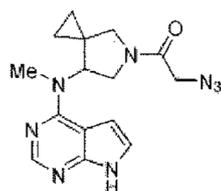


RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,02 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,63-5,31 (m, 1H), 4,19-3,97 (m, 2H), 3,97-3,66 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 3H), 2,32 (dc,  $J = 14,4, 7,3$  Hz, 1H), 1,23-1,12 (m, 2H), 1,10-0,93 (m, 1H), 0,91-0,63 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{16}H_{21}N_5O + H^+$ ) 300,2, encontrado 300,3.

- 20 **Ejemplo 53. 2-metoxi-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona**

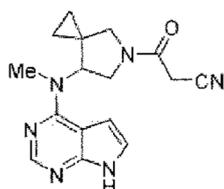


- 25 **Ejemplo 54. 2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona**
- RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 5,38 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,96 (dd,  $J = 11,0, 7,4$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J = 11,0, 2,2$  Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,21-1,04 (m, 3H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,84-0,68 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para ( $C_{16}H_{21}N_5O_2 + H^+$ ) 316,2, encontrado 316,1.



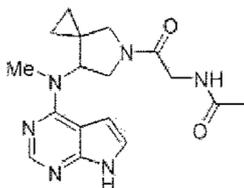
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,37-8,03 (m, 1H), 7,17-6,97 (m, 1H), 6,69-6,45 (m, 1H), 5,63-5,32 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,99-3,75 (m, 3H), 3,69-3,48 (m, 2H), 3,48-3,27 (m, 3H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,91-0,64 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O + H<sup>+</sup>) 327,2, encontrado 327,2.

5 **Ejemplo 55. 3-(7-(7-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo**



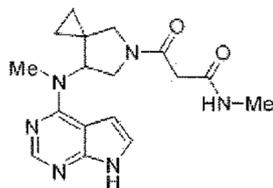
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,58-5,35 (m, 1H), 4,26-4,03 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,89-3,72 (m, 1H), 3,72-3,51 (m, 2H), 3,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 1,19-0,99 (m, 1H), 0,95-0,68 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 311,2, encontrado 311,2.

10 **Ejemplo 56. N-(2-(7-(7-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxoetil)acetamida**



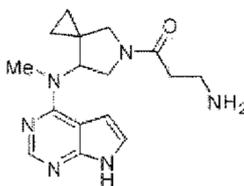
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,18 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 18,0, 14,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,55-5,35 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 27,0, 11,3 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 3H), 2,08 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,14-0,97 (m, 1H), 0,94-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 343,2, encontrado 343,2.

**Ejemplo 57. N-metil-3-(7-(7-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida**



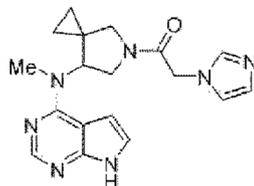
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,13 (ddd, J = 21,2, 12,7, 7,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 46,8, 11,7 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,49 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,37 (t, J = 10,0 Hz, 3H), 2,84 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 3H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,89-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 343,2, encontrado 343,1.

25 **Ejemplo 58. 3-amino-1-(7-(7-metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona**



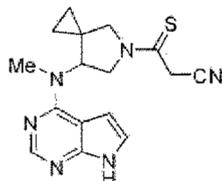
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,39-5,06 (m, 1H), 4,20-3,57 (m, 3H), 3,32-3,24 (m, 4H), 3,11-2,90 (m, 2H), 2,87-2,56 (m, 2H), 0,96-0,68 (m, 3H), 0,68-0,44 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 315,2, encontrado 315,2.

5 **Ejemplo 59.** 2-(1H-imidazo)-1-il)-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona



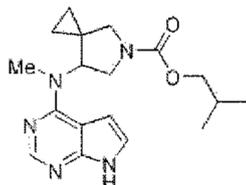
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,20-6,96 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,60-5,35 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 27,1, 10,8 Hz, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,49-3,30 (m, 3H), 1,18-1,08 (m, 1H), 1,08-0,96 (m, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,96-0,72 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O + H<sup>+</sup>) 352,2, encontrado 352,1.

**Ejemplo 60.** 3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo



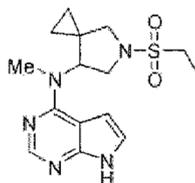
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,35 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 6,58 (dd, *J* = 5,6, 3,7 Hz, 1H), 5,52 (ddd, *J* = 9,0, 7,3, 2,4 Hz, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 55,2, 12,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,73 (dd, *J* = 68,2, 12,8 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 22,7 Hz, 3H), 1,18-1,01 (m, 1H), 0,98-0,75 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S + H<sup>+</sup>) 327,1, encontrado 327,1.

**Ejemplo 61.** 7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isobutilo



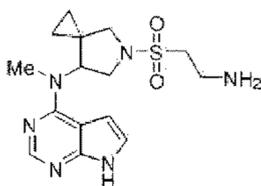
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,04 (dd, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,85-3,62 (m, 2H), 3,51-3,23 (m, 4H), 2,05-1,86 (m, 1H), 1,13-0,86 (m, 7H), 0,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 344,2, encontrado 344,1.

**Ejemplo 62.** N-(5-(etilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



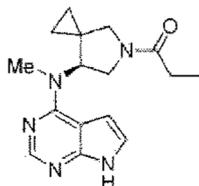
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 3H), 3,36 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,86-0,71 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 336,2, encontrado 336,2.

**Ejemplo 63.** N-(5-((2-aminoetil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



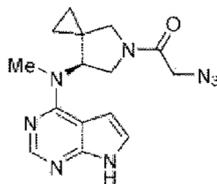
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,04 (dd, *J* = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 0,91-0,58 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 351,2, encontrado 351,2.

**Ejemplo 64. (S)-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona**



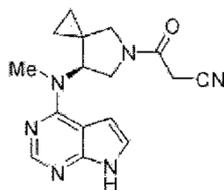
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,48-5,32 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,82 (ddd, *J* = 47,3, 32,5, 11,5 Hz, 2H), 3,51-3,28 (m, 4H), 2,32 (td, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,11-0,93 (m, 1H), 0,93-0,61 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O + H<sup>+</sup>) 300,2, encontrado 300,1.

**Ejemplo 65. (S)-2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona**



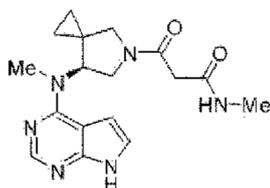
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 23,7 Hz, 1H), 6,66-6,45 (m, 1H), 5,43 (dd, *J* = 47,4, 5,3 Hz, 1H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,99-3,74 (m, 3H), 3,58 (dd, *J* = 58,3, 11,9 Hz, 1H), 3,46-3,31 (m, 4H), 1,13-0,94 (m, 1H), 0,92-0,66 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O + H<sup>+</sup>) 327,2, encontrado 327,2.

**Ejemplo 66. (S)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo**



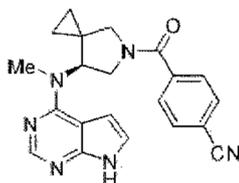
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,37 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,16-7,02 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 5,45 (ddd, *J* = 38,6, 7,3, 2,3 Hz, 1H), 4,14 (ddd, *J* = 21,4, 12,5, 7,5 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,85 (ddd, *J* = 13,7, 12,7, 2,6 Hz, 1H), 3,48 (c, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 1,14-0,98 (m, 1H), 0,92-0,73 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 311,2, encontrado 311,2.

**Ejemplo 67. (S)-N-metil-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida**



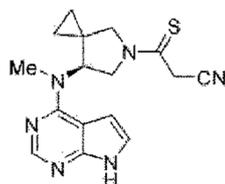
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,43 (dd, *J* = 16,7, 6,3 Hz, 1H), 4,13 (ddd, *J* = 21,1, 12,5, 7,5 Hz, 1H), 4,00-3,81 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 18,6 Hz, 3H), 3,37 (d, *J* = 29,0 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 11,0 Hz, 3H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,86-0,69 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 343,2, encontrado 343,1.

- 5 **Ejemplo 68. (S)-4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)benzonitrilo**



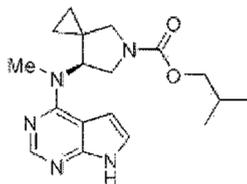
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 27,2 Hz, 1H), 7,85-7,55 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 5,64-5,34 (m, 1H), 4,37-4,03 (m, 2H), 3,84-3,27 (m, 5H), 1,16-1,00 (m, 1H), 0,98-0,60 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O + H<sup>+</sup>) 373,2, encontrado 373,2.

- Ejemplo 69. (S)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo**



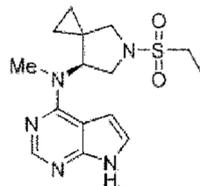
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,11-6,97 (m, 1H), 6,59-6,44 (m, 1H), 5,56-5,34 (m, 1H), 4,38-3,92 (m, 3H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 67,4, 13,0 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 22,9 Hz, 3H), 1,09-0,94 (m, 1H), 0,91-0,58 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S + H<sup>+</sup>) 327,1, encontrado 327,1.

- Ejemplo 70. (S)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isobutilo**



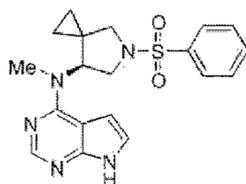
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 7H), 0,77-0,75 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) 344,2, encontrado 344,3.

- Ejemplo 71. (S)-N-(5-(etilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



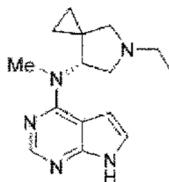
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 3,80-3,57 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,08 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,11-0,90 (m, 1H), 0,90-0,60 (m, 3H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 336,2, encontrado 336,1.

- Ejemplo 72. (S)-N-metil-N-(5-(fenilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,07 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,93-0,83 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>) 384,2, encontrado 384,0.

#### Ejemplo 73. (R)-N-(5-etil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,17 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,98-0,94 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 2H), 0,55-0,53 (m, 1H). EMBR (IEN) calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>) 272,2, encontrado 272,1.

#### Ejemplo 74. Eficacia del compuesto de fórmula 1 como inhibidor de JAK

##### 1. Prueba de inhibición de cinasa *in vitro*

##### (1) Dilución de cinasa

Las cinasas usadas fueron JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 procedentes de seres humanos (Millipore, Alemania). Cada una de estas cinasas se diluyó con una solución tamponadora adecuada como se describe a continuación y después se mezcló con reactivos.

##### (1.1) Composición de la solución de tampón de dilución de JAK1

Se disolvieron tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) en agua destilada a una concentración de 20 mM y 0,2 mM, respectivamente, y se añadieron a la solución 100 µl de β-mercaptoetanol, 10 µl de Brij-35™ y 5 ml de glicerol, cada uno por cada 100 ml de la solución, preparando de este modo una solución tamponadora de dilución de JAK1.

##### (1.2) Composición de solución tamponadora de dilución de JAK2, JAK3 y TYK2

Se disolvieron ácido 3-morfolinopropano-1-sulfónico (MOPS) y EDTA en agua destilada a una concentración de 20 mM y 1 mM, respectivamente, y 100 µl de β-mercaptoetanol, se añadieron a la solución 10 µl de Brij-35™, 5 ml de glicerol y 100 mg de albúmina de suero bovino (BSA), cada uno por cada 100 ml de la solución, preparando así una solución de tampón de dilución de JAK2, JAK3 y TYK2.

##### (2) Preparación de compuestos y procedimiento experimental

Cada compuesto se disolvió en una solución de DMSO al 100 % a una concentración de 50 µM. Esta solución se hizo reaccionar con reactivos en pocillos en una placa de 96 pocillos hasta alcanzar una concentración final de 1 µM. Se describen procedimientos experimentales detallados para cada cinasa a continuación.

##### (2.1) JAK1

Las concentraciones finales de los materiales incluidos en 25 µl de la solución de reacción se muestran en la tabla 1.

[Tabla 1]

Materiales	Concentración
JAK1 humano	1 unidad
Tris HCl (pH 7,5)	20 mM

(continuación)

Materiales	Concentración
EDTA	0,2 mM
Péptido de la SEQ ID NO: 1/HEPES 100 mM	1 mM
MgAcetato (disponible de BDH, Cat. n.º 101484T)	10 mM
$\gamma$ - <sup>33</sup> P-ATP	2 mM
Compuesto de prueba	1 $\mu$ M

5 Se usó  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP preparado a partir de ATP no radiomarcado (disponible de Sigma, cat. n.º A-7699). Después de la reacción durante aproximadamente 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 % (v/v). Después de terminar la reacción, se aplicaron puntualmente 10  $\mu$ l de la solución sobre un tapete de filtro GF/P30 (disponible de PerkinElmer™, 1450-523) y después se lavaron tres veces durante aproximadamente 5 minutos en una solución de ácido fosfórico 75 mM, seguido de secado de metanol y ensayo de centelleo. El secado de metanol es un procedimiento de secado que usa un efecto azeotrópico, en el que se añade metanol a una solución acuosa para secar.

**(2.2) JAK2**

Las concentraciones finales de los materiales incluidos en 25  $\mu$ l de la solución de reacción se muestran en la tabla 2.

10

[Tabla 2]

Materiales	Concentración
JAK2 humano	1 unidad
MOPS (pH 7,0)	8 mM
EDTA	0,2 mM
Péptido de la SEQ ID NO: 2/Tris 50 mM pH 8,0	100 $\mu$ M
MgAcetato (disponible de BDH, Cat. n.º 101484T)	10 mM
$\gamma$ - <sup>33</sup> P-ATP	2 mM
Compuesto de prueba	1 $\mu$ M

15 Se usó  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP preparado a partir de ATP no radiomarcado (disponible de Sigma, cat. n.º A-7699). Después de la reacción durante aproximadamente 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 % (v/v). Después de terminar la reacción, se aplicaron puntualmente 10  $\mu$ l de la solución sobre un tapete de filtro GF/P30 (disponible de PerkinElmer™, 1450-523) y después se lavaron tres veces durante aproximadamente 5 minutos en una solución de ácido fosfórico 75 mM, seguido de secado de metanol y ensayo de centelleo.

**(2.3) JAK3**

Las concentraciones finales de los materiales incluidos en 25  $\mu$ l de la solución de reacción se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Materiales	Concentración
JAK3 humano	1 unidad
MOPS (pH 7,0)	8 mM
EDTA	0,2 mM
Péptido de la SEQ ID NO: 3/MOPS 20 mM pH 7,0	50 $\mu$ M
MgAcetato (disponible de BDH, Cat. n.º 101484T)	10 mM
$\gamma$ - <sup>33</sup> P-ATP	2 mM
Compuesto de prueba	1 $\mu$ M

20 Se usó  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP preparado a partir de ATP no radiomarcado (disponible de Sigma, cat. n.º A-7699). Después de la reacción durante aproximadamente 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 % (v/v). Después de terminar la reacción, se aplicaron puntualmente 10  $\mu$ l de la solución sobre un tapete de filtro GF/P30 (disponible de PerkinElmer™, 1450-523) y después se lavaron tres veces durante aproximadamente 5 minutos en una solución de ácido fosfórico 75 mM, seguido de secado de metanol y ensayo de centelleo.

25

**(2.4) TYK2**

Las concentraciones finales de los materiales incluidos en 25 µl de la solución de reacción se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

Materiales	concentración
TYK2 humano	1 unidad
MOPS (pH 7,0)	8 mM
EDTA	0,2 mM
Péptido de la SEQ ID NO: 4/agua	250 µM
MgAcetato (disponible de BDH, Cat. n.º 101484T)	10 mM
γ- <sup>33</sup> P-ATP	2 mM
Compuesto de prueba	1 µM

Se usó γ-<sup>33</sup>P-ATP preparado a partir de ATP no radiomarcado (disponible de Sigma, cat. n.º A-7699). Después de la reacción durante aproximadamente 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 % (v/v). Después de terminar la reacción, se aplicaron puntualmente 10 µl de la solución sobre un tapete de filtro GF/P30 (disponible de PerkinElmer™, 1450-523) y después se lavaron tres veces durante aproximadamente 5 minutos en una solución de ácido fosfórico 75 mM, seguido de secado de metanol y ensayo de centelleo.

**(2.5) Medición del valor de CI<sub>50</sub>**

Los efectos inhibidores de la actividad cinasa de algunos de los compuestos de los ejemplos 1 a 73 (por ejemplo, ejemplos 5, 55 y 66) para JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 se midieron a diversas concentraciones mediante el procedimiento descrito anteriormente y se determinaron los valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de prueba se calcularon a partir de los valores de % de inhibición de los compuestos, mediante el procedimiento de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22, 3099-3108).

**(3) Resultados de la prueba**

Las tablas 5 y 6 muestran los resultados de medición de los niveles inhibidores de fosforilación de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 de los compuestos sintetizados en los ejemplos 1 a 73, mediante el procedimiento descrito anteriormente. En las tablas 5 y 6, los números en la columna de "ejemplo", que son números de identificación de los ejemplos, indican los compuestos sintetizados en los ejemplos correspondientes, los valores en las columnas de "JAK1", "JAK2", "JAK3" y "TYK2" representan niveles inhibidores de la fosforilación de cinasa como un porcentaje (%) de los compuestos sintetizados en los ejemplos correspondientes a una concentración 1 µM. En las tablas 5 y 6, los valores negativos no indican sustancialmente ningún efecto inhibidor.

Los niveles inhibidores (% de inhibición) representan un porcentaje de reducción de la actividad de fosforilación en cada grupo de prueba con respecto a la actividad de fosforilación de una cinasa correspondiente en un grupo de control negativo que carece de cualquiera de los compuestos sintetizados en los ejemplos.

$$\% \text{ de inhibición} = [(\text{Valor de centelleo del grupo sin tratamiento del compuesto de prueba} - \text{Valor de centelleo del grupo de tratamiento del compuesto de prueba}) / (\text{Valor de centelleo del grupo sin tratamiento del compuesto de prueba})] \times 100$$

Como el grupo de control, se usó 1 µM de citrato de tofacitinib (disponible de Hangzhou Tacon Co., Ltd.). Los valores de % de inhibición del grupo de control para JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 fueron 99 %, 98 %, 99 % y 100 %, respectivamente.

[Tabla 5]

Ejemplo	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	79	-14	8	-4
2	77	-19	7	3
3	83	25	16	49
4	95	72	57	78
5	95	79	50	82
6	90	21	18	46
7	70	-17	8	8
8	61	-7	3	11
9	90	10	13	70
10	88	2	23	52

ES 2 784 308 T3

(continuación)

Ejemplo	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
11	93	10	15	61
12	80	-11	2	26
13	81	-11	13	30
14	84	-14	12	15
15	76	-15	13	43
16	79	13	15	23
17	65	-14	-1	39
18	71	-17	5	37
19	98	80	82	91
20	93	27	27	43
21	94	-3	31	30
22	90	-5	16	15
23	98	52	50	78
24	94	6	48	47
25	88	5	25	48
26	94	13	51	42
27	91	-1	17	27
28	91	23	40	39
29	92	19	39	43
30	80	-11	14	27
31	62	-26	13	1
32	97	68	59	86
33	98	84	70	88
34	97	76	56	72
35	99	78	77	89
36	97	90	52	91
37	98	84	61	90
38	100	97	84	97
39	99	95	65	93
40	94	64	47	72

[Tabla 6]

41	99	99	77	97
42	97	49	33	68
43	97	70	75	78
44	100	96	96	98
45	100	84	60	88
46	98	81	62	92
47	99	69	39	71
48	98	36	28	66
49	98	65	55	75
50	98	56	60	81
51	97	60	49	69
52	58	-22	17	20
53	76	-18	3	7
54	94	60	73	72
55	95	53	30	58

(continuación)

56	9	-37	9	-10
57	55	7	-9	11
58	34	2	-9	-4
59	72	-17	20	-8
60	96	-3	-14	0
61	85	-9	29	22
62	95	59	59	67
63	91	43	7	29
64	16	-9	-1	0
65	41	12	-16	14
66	65	-15	17	-16
67	5	-7	0	-4
68	14	-5	-7	2
69	58	6	9	36
70	31	24	-3	5
71	40	13	-22	12
72	55	10	-1	28
73	42	-6	1	-7

La tabla 7 representa valores de  $Cl_{50}$  de los compuestos de los ejemplos 5, 55, 66, 41 y 62 para la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

[Tabla 7]

Ejemplo	Configuración	$Cl_{50}$ de JAK1 (nM)	$Cl_{50}$ de JAK2 (nM)	$Cl_{50}$ de JAK3 (nM)	$Cl_{50}$ de TYK2 (nM)
5	R	8,5	412,3	1092	251,7
55	Racémico	29,3	148,5	694,5	40,4
66	S	787,4	>1000	>1000	>1000
41	R	5,8	58,6	109,6	24,7
62	Racémico	2,8	421,8	>1000	198,2

5 En referencia a la tabla 7, el compuesto del ejemplo 5 que tenía una configuración R tenía actividad inhibitora de JAK1 aproximadamente 3,5 veces mayor, en comparación con el compuesto del ejemplo 55 que es una mezcla racémica del compuesto del ejemplo 5. Por lo tanto, aislando un estereoisómero específico que tiene un alto efecto inhibitor de JAK, por ejemplo, un enantiómero o un diastereómero, se pueden tratar eficazmente enfermedades relacionadas con JAK.

## 2. Modelo de artritis inducida por colágeno (AIC)

### 10 (1) Animal

Se obtuvieron ratones DBA/1J (6 semanas de edad, machos) de Japan SLC, Inc., y se mantuvieron en iluminación controlada en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (07:00-19:00). La temperatura se mantuvo a aproximadamente 22 °C y se permitió a los ratones alimentarse y beber agua libremente.

### (2) Procedimiento de generación de modelo de AIC

15 El colágeno de tipo II (disuelto en ácido acético 0,05 M (2 mg/ml)) se mantuvo a 4 °C antes de la inducción. El primer día de la inducción, antes de una primera inmunización, un adyuvante completo de Freund y colágeno de tipo II en una proporción igual se homogeneizaron en un tubo enfriado usando un homogeneizador para obtener una emulsión del colágeno de tipo II y el adyuvante de Freund. Se inyectaron 0,1 ml de la emulsión en las colas de los ratones para la primera inmunización. Para mejorar la inmunorreactión, después de 21 días desde la primera inmunización, se preparó una emulsión mezclando un adyuvante incompleto de Freund y colágeno de tipo II de la misma manera que se ha descrito anteriormente y después se inyectó de la misma manera que se usó para la primera inmunización.

20 Este procedimiento de generación de modelos de AIC se implementó mediante la modificación parcial de un procedimiento descrito en una revista publicada (David D Brand y col., Nature Protocols 2, 1269-1275 (2007)).

### (3) Diseño experimental

25 La eficacia terapéutica de los compuestos según las realizaciones se determinó usando un modelo animal de ratón

inducido por colágeno. Los ratones se agruparon aleatoriamente con 8 a 9 ratones por grupo. El día inicial y el día 21 del experimento, cada ratón se sometió a inmunización de la misma manera que se ha descrito en la sección (2) para inducir artritis reumatoide. Para determinar la eficacia terapéutica de los fármacos de prueba (compuestos), se administraron por vía oral un control negativo y cada fármaco una vez al día desde el día 22 al día 50 del experimento. Como excipiente de los fármacos administrados, se usó una solución acuosa de 0,45 %v/v de carboximetilcelulosa (CMC) (de Sigma Aldrich, cat. n.º C5678, 0,5 %v/v en agua destilada) y 10 %v/v de etanol en agua destilada. Se administró 1 ml del excipiente (por cada 100 g de peso) solo al grupo de control negativo. Para el grupo de control positivo, se administró 1 ml de una solución de citrato de tofacitinib en el excipiente (50 mg/10 ml) por cada 100 g de peso (50 mg como citrato de tofacitinib por cada 1 kg de peso). Cada compuesto de prueba se preparó a diferentes concentraciones (15 mg/10 ml y 50 mg/10 ml) y se administró a 1 ml por cada 100 g de peso (15 mg por cada 1 kg de peso y 50 mg por cada 1 kg de peso).

El citrato de tofacitinib (disponible de Hangzhou Tacon Co., Ltd.) como un fármaco de la familia de inhibidores de JAK está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en los Estados Unidos y Rusia, y se está sometiendo a pruebas clínicas para su uso en el tratamiento de la psoriasis enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y otros trastornos inmunitarios, y la prevención del rechazo de trasplante de órganos. Tofacitinib se considera eficaz en el tratamiento de la AR mediante la acción inhibidora sobre JAK3 y JAK1.

#### (4) Evaluación del modelo de prueba de artritis

El grado de enfermedad artrítica se determinó en función del grado de edema de la pata obtenido midiendo un volumen de las patas traseras de ratón de los animales experimentales. Se midió un cambio de volumen en las patas traseras usando un caudalímetro medidor de volumen (Pletismómetro, Havard apparatus, Estados Unidos, cat. n.º 760220), en el que el volumen se midió colocando las patas traseras del ratón en una celda de medición, desde la rodilla hasta la pata. Se midieron los volúmenes de ambas patas y se usó un valor de volumen mayor entre las dos como valor representativo. La primera medición del volumen se realizó un día antes, antes de la administración oral, y los volúmenes se midieron en un intervalo de 2-3 días y se registraron.

La FIG. 1 es un gráfico del volumen de la pata trasera (grado de edema) con respecto al tiempo (días) después de la primera inmunización. En la FIG. 1, el grupo de control se refiere al grupo de ratones en el que se administró citrato de tofacitinib desde el día 21 después de la primera inmunización y el grupo de prueba se refiere al grupo de ratones al que se administró (R)-3-(7-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo sintetizado en el ejemplo 5 (50 mg/kg por peso corporal) desde el día 21 después de la primera inmunización. En referencia a la FIG. 1, aproximadamente el día 34 después de la primera inmunización, el volumen del edema de la pata trasera del grupo de control aumentó bruscamente. Por otro lado, en el grupo de prueba, desde el día 31 después de la primera inmunización y cuando el edema había comenzado a aumentar en el grupo de control, el edema provocado por la artritis se inhibió significativamente a partir del día 31 en adelante en aproximadamente 60 % o más, en comparación con el grupo de control, incluso en aproximadamente 64 % el día 49 cuando terminó la medición. Los resultados de la FIG. 1 indican que el compuesto del ejemplo 5 inhibe el edema, que se conoce como un síntoma artrítico habitual, y por tanto es un agente terapéutico eficaz para la artritis.

#### Aplicabilidad industrial

#### Aplicabilidad industrial

En un aspecto de la presente divulgación, un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar como un inhibidor de JAK.

En otro aspecto de la presente divulgación, una composición farmacéutica que incluye el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar enfermedades relacionadas con JAK.

En otro aspecto de la presente divulgación, mediante un procedimiento de regulación de la actividad de una JAK usando el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, la actividad de la JAK se puede regular de manera eficaz.

En otro aspecto de la presente divulgación, mediante un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, la enfermedad del individuo se puede tratar de manera eficaz.

110> Yang Ji Chemical Co., Ltd.

<120> N-(pirrolidin-3-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-aminas sustituidas como inhibidor de la cinasa Janus

<130> PX049637OV

ES 2 784 308 T3

<160> 4

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sustrato de JAK1

<400> 1

10 Gly Glu Glu Pro Leu Tyr Trp Ser Phe Pro Ala Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Sustrato de JAK2

<400> 2

Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val Arg Arg

1 5 10 15

Glu Pro Arg Ile Leu Ser Glu Glu Glu Gln Glu Met Phe Arg Asp Phe

20 25 30

Asp Tyr Ile Ala Asp Trp Cys 35

20 <210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Sustrato de JAK3

<400> 3

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 4

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sustrato de TYK2

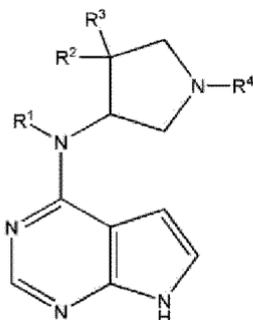
<400> 4

35 Gly Gly Met Glu Asp Ile Tyr Phe Glu Phe Met Gly Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un estereoisómero del mismo,



(Fórmula 1)

- 5 en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>,  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos forman -(alquilo C<sub>2-6</sub>)- o -(alqueno C<sub>2-6</sub>)-,  
R<sup>4</sup> es -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>;  
W<sup>1</sup> está ausente o es -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>;  
R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
10 R<sup>6</sup> es H; halo; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; alquilo C<sub>1-10</sub>; alqueno C<sub>2-10</sub>; alquinilo C<sub>2-10</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente  
sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo,  
opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; heteroaril-  
15 (alquilo C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>);  
-(alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o-(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son  
cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

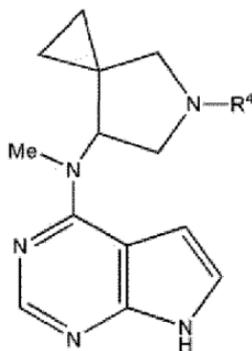
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados juntos forman -(alquilo C<sub>2-6</sub>)-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W<sup>1</sup> está ausente o es -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>;

20 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado  
entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); heteroarilo  
que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -heteroaril-(alquil C<sub>1-10</sub>) que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN;  
25 -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); -(alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup> o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  
en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto representado por la fórmula 2,



(Fórmula 2)

en la que

R<sup>4</sup> es -W<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>,

W<sup>1</sup> está ausente o es -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>5</sup>-, -C(=S)NR<sup>5</sup>- o -S(=O)<sub>2</sub>-,

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

5 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cuando W<sup>1</sup> está ausente;

alquilo C<sub>1-10</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-N<sub>3</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -CF<sub>3</sub> y CN; piperidinilo sustituido con -C(C=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>); furanilo; piridinilo; imidazolil-

10 (alquilo C<sub>1-10</sub>); -(alquil C<sub>1-10</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que W<sup>1</sup> es -C(=O)-;

-(alquil C<sub>1-10</sub>)-CN, cuando W<sup>1</sup> es -C(=S)-;

-(alquilo C<sub>1-10</sub>), cuando W<sup>1</sup> es -C(=O)O-;

15 -(alquilo C<sub>1-10</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-10</sub>; bifenilo o bifenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-10</sub>, cuando W<sup>1</sup> es -C(=O)NR<sup>5</sup>; fenilo sustituido con al menos un -CF<sub>3</sub>, cuando W<sup>1</sup> es -C(=S)NR<sup>5</sup>; o

-(alquilo C<sub>1-10</sub>); -CF<sub>3</sub>; piperidinilo; morfolinilo; -(alquil C<sub>1-10</sub>)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; fenilo; fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el

20 grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-10</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN y halo; naftalenilo o naftalenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -(alquilo C<sub>1-10</sub>), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), NO<sub>2</sub>, CN y halo, cuando W<sup>1</sup> es -S(=O)<sub>2</sub>-.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

(R)-N-(5-butil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

25 (R)-N-metil-N-(5-pentil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-2-metil-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona;

(R)-2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona;

(R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo;

30 (R)-3-metil-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)butan-1-ona;

(R)-N-(2-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxoetil)acetamida;

(R)-N-metil-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida;

(R)-ciclopropil-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(R)-1-(4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;

(R)-furan-2-il(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

35 (R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(piridin-3-il)metanona;

(R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(fenil)metanona;

(R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(piridin-4-il)metanona;

(R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)benzonitrilo;

(R)-4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)benzonitrilo;

40 (R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-(trifluorometil)fenil)metanona;

(R)-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanona;

(R)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo;

(R)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isobutilo;

(R)-N-butil-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

45 (R)-N-ciclohexil-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-N-fenil-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-(4-fluorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-(2,4-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-(3,4-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

50 (R)-N-(2,5-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-(2,3-diclorofenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-([1,1'-bifenil]-2-il)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

55 (R)-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxamida;

(R)-N-metil-N-(5-((trifluorometil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-N-(5-(etilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-N-(5-(isopropilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-N-metil-N-(5-(propilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

60 (R)-N-metil-N-(5-(fenilsulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

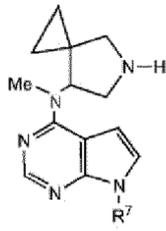
(R)-N-(5-((2-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-N-(5-((3-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

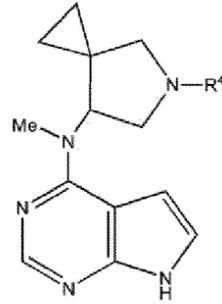
(R)-N-(5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(R)-2-((7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonyl)benzonitrilo;

- (R)-3-((7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonil)benzotriilo;  
 (R)-4-((7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonil)benzotriilo;  
 (R)-N-metil-N-(5-((2-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-metil-N-(5-((3-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 5 (R)-N-metil-N-(5-((4-nitrofenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-metil-N-(5-(m-tolilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-(5-((4-metoxifenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-metil-N-(5-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-metil-N-(5-(naftalen-2-ilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 10 (R)-N-metil-N-(5-(piperidin-1-ilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-metil-N-(5-(morfolinosulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona;  
 2-metoxi-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona;  
 2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona;  
 15 3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo;  
 N-(2-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxoetil)acetamida;  
 N-metil-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida;  
 3-amino-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona;  
 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona;  
 20 3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo;  
 7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isobutilo;  
 N-(5-(etilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 N-(5-((2-aminoetil)sulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 25 (S)-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-azido-1-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)etan-1-ona;  
 (S)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanonitrilo;  
 (S)-N-metil-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-oxopropanamida;  
 (S)-4-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)benzotriilo;  
 (S)-3-(7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-tioxopropanonitrilo;  
 30 (S)-7-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-carboxilato de isopropilo;  
 (S)-N-(5-(etilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (S)-N-metil-N-(5-(fenilsulfonil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;  
 (R)-N-(5-etil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina o  
 una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un estereoisómero del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una Janus cinasa (JAK).
- 40 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad es una enfermedad autoinmune, una disfunción del sistema inmune, una enfermedad viral o un cáncer.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la enfermedad autoinmune es enfermedad de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o enfermedad tiroide autoinmune; la disfunción del sistema inmune es un rechazo de aloinjerto, una enfermedad de injerto contra huésped, una reacción de rechazo de aloinjerto o una reacción de rechazo de injerto contra huésped; la enfermedad viral es el virus Epstein-Barr (VEB), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, varicela, virus del herpes zóster(VVZ) o virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer es cáncer de próstata, linfoma, leucemia o mieloma múltiple.
- 45 10. Un procedimiento de regulación de la actividad de una Janus cinasa (JAK) *in vitro*, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, con la JAK para regular la actividad de la JAK.
- 50 11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 2, comprendiendo el procedimiento generar el compuesto de fórmula 2 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 9 o una sal del mismo con un compuesto de una fórmula R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>:



(Fórmula 9)



(Fórmula 2)

en la que R<sup>7</sup> en la fórmula 9 es H o un grupo protector amino y R<sup>4</sup> en la fórmula 2 es el mismo según se ha definido en la reivindicación 4.

FIG. 1

