

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 965**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2020** **PCT/CN2020/072949**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2020** **WO20156271**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2020** **E 20749430 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2023** **EP 3919494**

54 Título: **Inhibidor de la familia de cinasas Janus (JAK), preparación del mismo y aplicaciones del mismo**

30 Prioridad:

02.02.2019 CN 201910106479
13.01.2020 CN 202010050671

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2023

73 Titular/es:

JIANGSU VCARE PHARMATECH CO., LTD.
(100.0%)
No. 136 Huakang Road, Biotech and
Pharmaceutical Valley
Jiangbei New Area Nanjing, Jiangsu 210061, CN

72 Inventor/es:

WU, YONG;
GONG, YANCHUN;
ZHOU, WENBIN;
QIN, DAAN;
ZHANG, YA y
LIU, YONGQIANG

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 950 965 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

Inhibidor de la familia de cinasas Janus (JAK), preparación del mismo y aplicaciones del mismo

5 **Campo técnico**

La presente solicitud se refiere al campo de tecnología médica y, en particular, a un derivado de 7-azaindol y a usos del mismo en la preparación de un medicamento antiinflamatorio.

10 **Antecedentes de la técnica**

La cinasa Janus (JAK) es una clase de tirosina cinasas, que incluye cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel importante en el proceso de señalización de una variedad de citocinas, y junto con su transductor de señales y activador de transcripción (STAT) aguas abajo, median en la regulación de la transcripción y la expresión de genes intranucleares mediante receptores de citocinas.

La citocina se une a su receptor, dando como resultado la dimerización de la molécula receptora, y las JAK acopladas con el receptor están cerca entre sí y se activan a través de la fosforilación de residuos de tirosina interactivos. Las JAK activadas catalizan la fosforilación de residuos de tirosina del propio receptor, formando sitios correspondientes para la unión de STAT al complejo receptor. Las STAT se unen a través de sus dominios SH2 a los residuos de fosfotirosina en la molécula receptora, y la fosforilación de sus residuos de tirosina C-terminales se logra bajo el efecto de las JAK. Dos moléculas de STAT fosforiladas interaccionan entre sí para formar dímeros homólogos/heterólogos, lo que deja a las moléculas receptoras en el núcleo celular, se unen a una región promotora de un gen diana y regulan la transcripción y la expresión del gen (J. Biol Chem. 2007, 282, 20059).

El sistema JAK/STAT es el sistema de señalización intracelular más importante para las citocinas en células inmunocompetentes; y aproximadamente 40 citocinas pueden señalar a través de combinaciones de 4 JAK y 7 STAT (Immunol Rev. 2009, 228, 273). JAK3 puede unirse específicamente a la cadena γ común (Fc γ) del receptor de citocinas, mientras que JAK1 se une a la cadena beta, y ambas se activan por las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 (Immunol. Rev. 2009, 228, 273). Algunas citocinas relacionadas con la inflamación importantes, tales como IL-6, sólo señalan a través de JAK1 (EMBO J. 1995, 14, 1421), y ya se ha demostrado que un anticuerpo monoclonal contra IL-6, tal como tocilizumab, es un medicamento eficaz para tratar la artritis reumatoide (Arthritis Rheum. 2006, 54, 2817). Por tanto, JAK1 es una diana antiinflamatoria ideal. JAK2 desempeña un papel importante en la ruta de señalización de la eritropoyetina (EPO), incluyendo el fomento de la diferenciación de glóbulos rojos y la activación de STAT. Además, JAK2 también está asociada con la ruta de metabolismo de lípidos (Obesity. 2008, 16, 492). JAK1, JAK2 y TYK2 existen ampliamente en diversos tejidos y células, mientras que JAK3 se halla principalmente en linfocitos, y una inhibición excesiva puede aumentar el riesgo de infección. La producción anómala de citocinas y la señalización anómala de citocinas no sólo están asociadas con diversas enfermedades inmunológicas y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades autoinmunitarias y alergia, sino que también están estrechamente relacionadas con múltiples enfermedades con diferentes patologías tales como el cáncer. Las modulaciones de muchas respuestas inmunitarias anómalas, tales como enfermedades autoinmunitarias incluyendo alergia, asma, rechazo de trasplante (allogénico), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos mielodisplásicos y neoplasias malignas hemáticas incluyendo leucemia y linfoma, están todos ellos asociados con la ruta de señalización de JAK/STAT.

El tofacitinib es el primer inhibidor de JAK oral comercializado. Sin embargo, como inhibidor de pan-JAK, presenta una escasa selectividad e inhibe a JAK1 así como a JAK2 y JAK3, y muestra grandes efectos secundarios clínicos, incluyendo anemia e infección, afectando de ese modo a la dosificación clínica y a la eficacia final (Transplantation. 2005, 79, 791; Annals of the Rheumatic Diseases. 2016, 75, 1133.). El baricitinib, un inhibidor de JAK1/JAK2, muestra un efecto antiinflamatorio mejor que Humira (adalimumab) en ensayos clínicos, pero conduce a un efecto secundario significativo de aumento de los lípidos en sangre (Ann Rheum Dis. 2018, 77, 988) y, por tanto, sólo está aprobado por la FDA para comercializarse como versión de dosis baja. ABT-494, un inhibidor de JAK1 selectivo, también muestra un excelente efecto antiinflamatorio en ensayos clínicos, pero todavía tiene un riesgo clínico de aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Arthritis & Rheumatology. 2016, 68, 2857). Como resultado, el desarrollo de un inhibidor de JAK con mejor selectividad todavía tiene una significación clínica importante.

Tyk2 también es un miembro de la familia JAK. Como sitio inmunorregulador importante, participa en la transducción de las rutas de señalización de IFN- α , IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23, y puede fosforilar las proteínas STAT aguas abajo de IL-12, IL-23 y receptor de interferón tipo I y transducir una señal de inflamación. Los factores antiinflamatorios anteriormente mencionados están asociados con múltiples enfermedades autoinmunitarias, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis (POS) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Por tanto, Tyk2 también es una diana importante para tratar enfermedades inflamatorias. Varios inhibidores de Tyk2 han avanzado ahora a la investigación en ensayo clínico de lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y alopecia areata (J. Med. Chem. 2018, 61, 8597; J. Med. Chem.,

2018, 61, 8594).

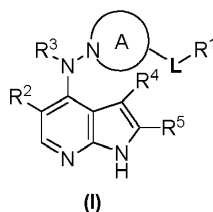
Los documentos WO2018169700 y WO2016116025 dan a conocer compuestos de inhibidores de JAK, pero el compuesto de la presente invención tiene estructuras diferentes y tiene una mejor actividad inhibidora global en JAK1 que los compuestos en las patentes WO2018169700 y WO2016116025.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un inhibidor de la familia de JAK de 7-azaindol.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar usos de un inhibidor de la familia de JAK de alta selectividad en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la familia de JAK. Para lograr los objetivos anteriormente mencionados, la presente invención proporciona la siguiente solución técnica:

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros;

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R² se selecciona de ciano, -C=ONR⁶R⁷, -C=ONR⁶NR⁷R⁸, -C=ONHOR⁶, -S(O)_mR⁸, -S(O)_m-NHR⁸ o -C=OOR⁶;

L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -NR⁶C=ONR¹⁰-, -C=ONR¹⁰-, -C=ONR⁶O-, -C=ONR⁶NR¹⁰-, -NR⁶S(O)_m-, -S(O)_mNR⁶-, -NR⁶S(O)_mNR⁷-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-; o L está ausente;

R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ o C=OR⁶;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, sulfhidrilo, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -(CH₂)_nC=OOR⁸, -OC=OR⁸, -C=OR⁸, -C=ONR⁸R⁹, -NHC=OR⁸, -NR⁸R⁹, -OC=ONR⁸R⁹, -NHC=ONR⁸R⁹, -S(O)_mR⁸, -S(O)_m-NHR⁸, -NHC=OOR⁸ o -NHS(O)_mR⁸;

m se selecciona de 1 ó 2;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4 ó 5;

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈; y

los grupos sustituyentes en los R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, sulfhidrilo, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈.

En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_8 , alqueno C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

L se selecciona de amino, $-NR^6C=O$ -, $-NR^6C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^6O$ -, $-C=ONR^6NR^{10}$ -, $-NR^6S(O)_m$ -, $-S(O)_mNR^6$ -, $-NR^6S(O)_mNR^7$ -, $-S(O)_m$ -, $-C=O$ - o $-C=OO$ -; o L está ausente;

R^3 se selecciona de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_8 o $-C=OR^6$;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ;

R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ;

o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_8 alcoxilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-C=ONR^8R^9$, $-NHC=OR^8$, $-NR^8R^9$, $-OC=ONR^8R^9$, $-NHC=ONR^8R^9$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_m-NHR^8$, $-NHC=OOR^8$ o $-NHS(O)_mR^8$;

m se selecciona de 1 ó 2;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o C_3 - C_8 cicloalquilo; y

los grupos sustituyentes en los R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_8 alcoxilo o C_3 - C_8 cicloalquilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_2 - C_8 alqueno, C_2 - C_8 alquinilo, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

L se selecciona de amino, $-NR^6C=O$ -, $-NR^6C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^6O$ -, $-C=ONR^6NR^{10}$ -, $-NR^6S(O)_m$ -, $-S(O)_mNR^6$ -, $-NR^6S(O)_mNR^7$ -, $-S(O)_m$ -, $-C=O$ - o $-C=OO$ -; o L está ausente;

R^3 se selecciona de H o metilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o C_3 - C_8 cicloalquilo;

R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o C_3 - C_8 cicloalquilo;

o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

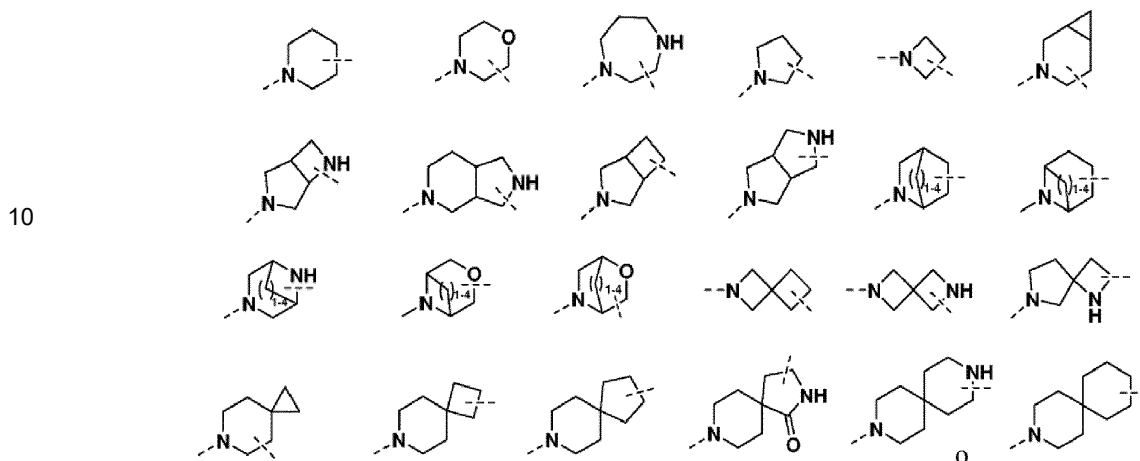
en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-C=ONR^8R^9$, $-NHC=OR^8$, $-NR^8R^9$, $-OC=ONR^8R^9$, $-NHC=ONR^8R^9$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_m-NHR^8$, $-NHC=OOR^8$ o $-NHS(O)_mR^8$;

m se selecciona de 1 ó 2;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ; y

los grupos sustituyentes en los R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 o cicloalquilo C_3 - C_8 .

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:



- 15 R^1 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

- 20 R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

- L se selecciona de amino, $-NR^6C=O$ -, $-NR^6C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^6O$ -, $-C=ONR^6NR^{10}$ -, $-NR^6S(O)_m$ -, $-S(O)_mNR^6$ -, $-NR^6S(O)_mNR^7$ -, $-S(O)_m$ -, $-C=O$ - o $-C=OO$ -;

- 25 o L está ausente;

- 30 R^3 se selecciona de H o metilo;

- R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ;

- R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ;

- 35 o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido; y

m se selecciona de 1 ó 2;

- 40 en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-C=ONR^8R^9$ -, $-NHC=OR^8$ -, $-NR^8R^9$ -, $-OC=ONR^8R^9$ -, $-NHC=ONR^8R^9$ -, $-S(O)_mR^8$ -, $-S(O)_mNHR^8$ -, $-NHC=OOR^8$ o $-NHS(O)_mR^8$;

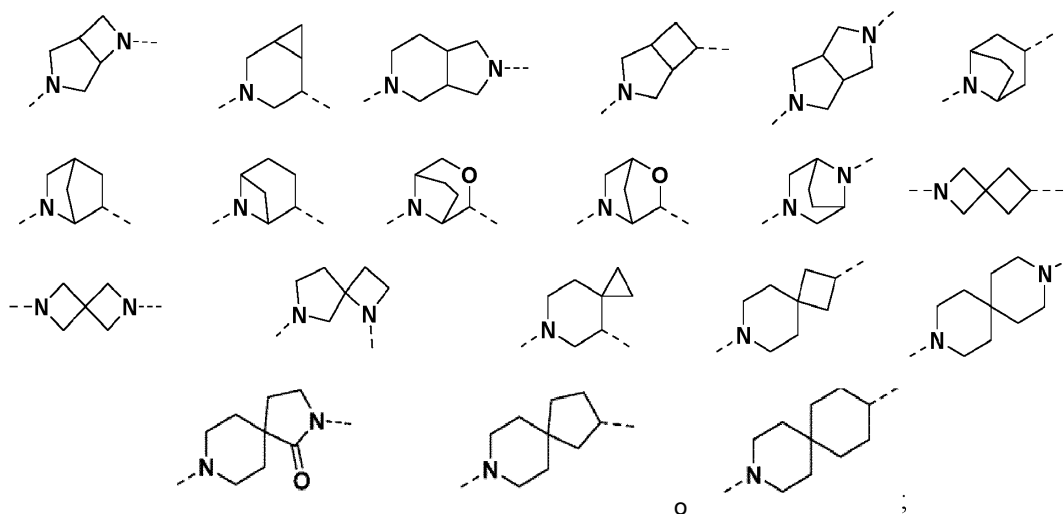
- 45 R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ; y

los grupos sustituyentes en los R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 o cicloalquilo C_3 - C_8 .

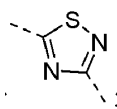
- 50 En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:



5



- 10 R^1 se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o



- 15 R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

L se selecciona de amino, $-NR^6C=O$ -, $-NR^6C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^{10}$ -, $-C=ONR^6O$ -, $-C=ONR^6NR^{10}$ -, $-NR^6S(O)_m$ -, $-S(O)_mNR^6$ -, $-NR^6S(O)_mNR^7$ -, $-S(O)_m$ -, $-C=O$ - o $-C=OO$ -;

- 20 o L está ausente;

R^3 se selecciona de H o metilo;

- 25 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno o ciano;

R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3 - C_8 ;

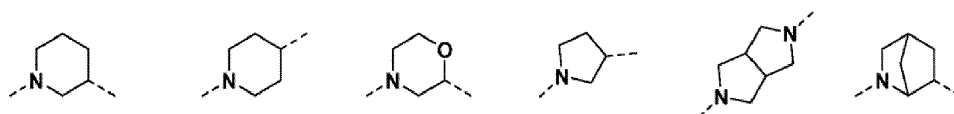
- 30 o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido; y

m se selecciona de 1 ó 2;

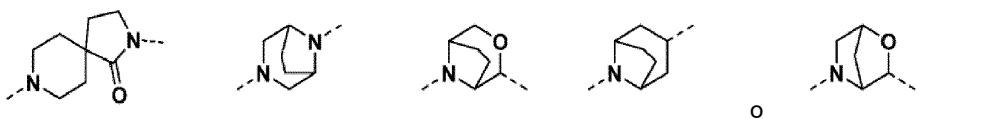
- 35 en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

- 40 los grupos sustituyentes en los R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1 - C_8 , alcoxilo C_1 - C_8 o cicloalquilo C_3 - C_8 .

En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:

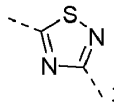


45



R¹ se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o

5



R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

10 L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -C=ONR¹⁰-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

R³ se selecciona de H o metilo;

15

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, F, Cl o ciano;

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

20

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido; y

m se selecciona de 1 ó 2;

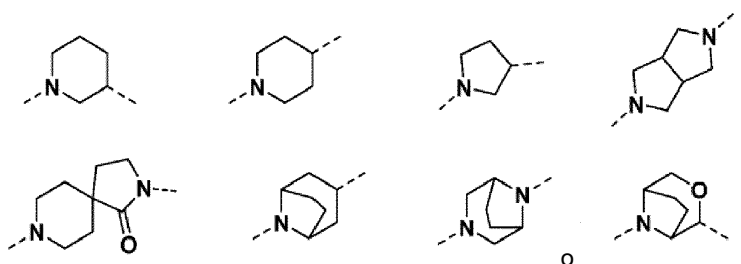
25

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;

los grupos sustituyentes en los R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano o amino.

30

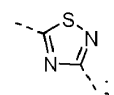
En algunas realizaciones de la presente invención, el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:



35

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, terc-butilo, ciclobutilo o

40



R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

45

R⁶ y R⁷ se seleccionan de H, metilo o metilo deuterado;

L se selecciona de -C=ONR¹⁰-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

50

R³ se selecciona de H o metilo;

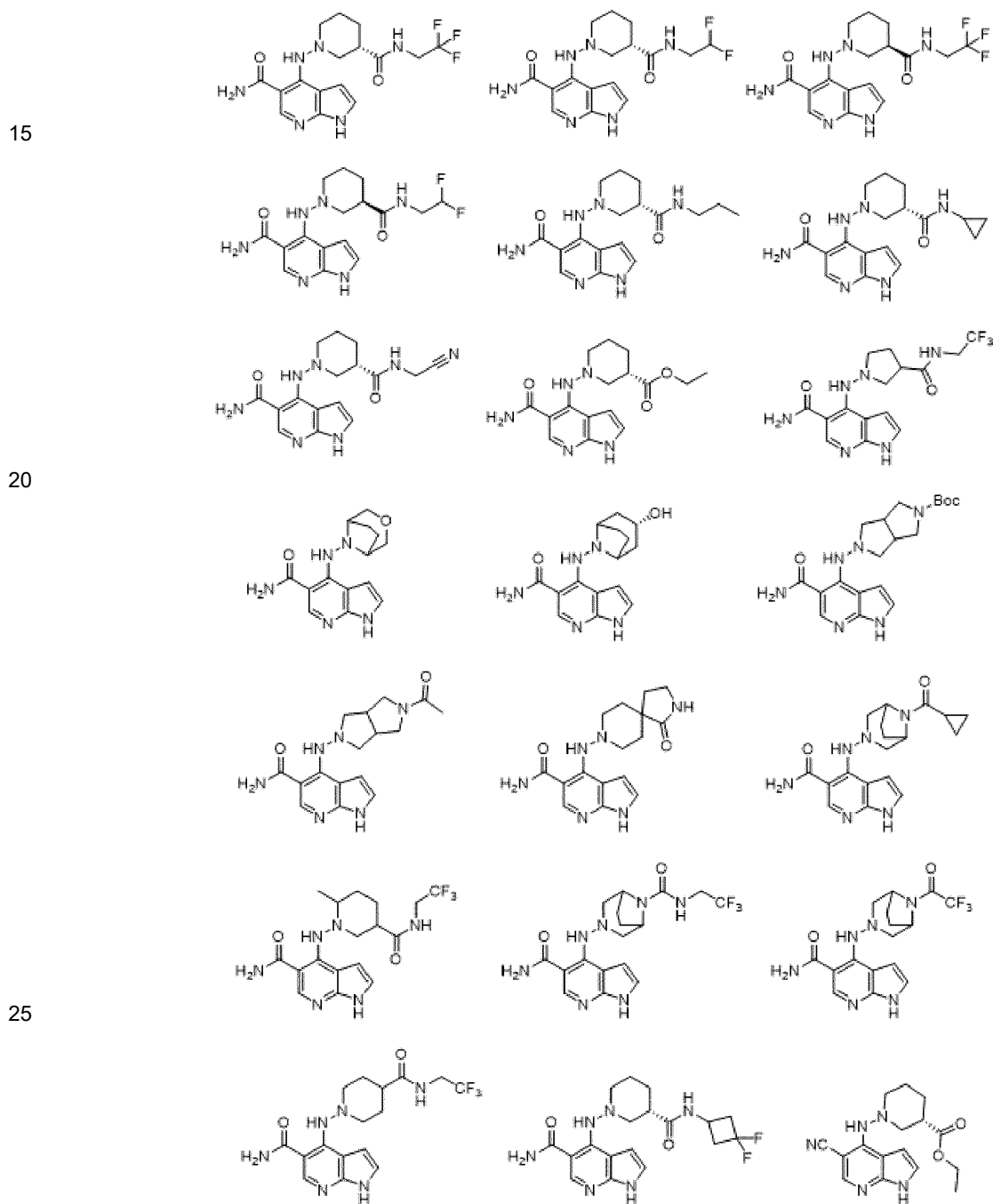
R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H o deuterio;

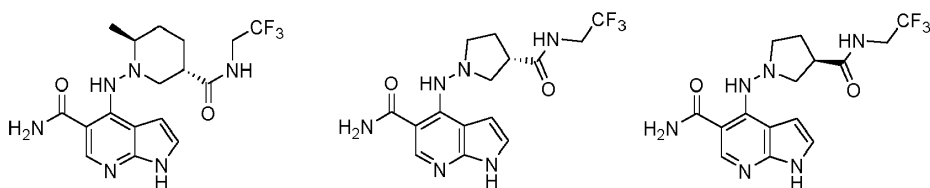
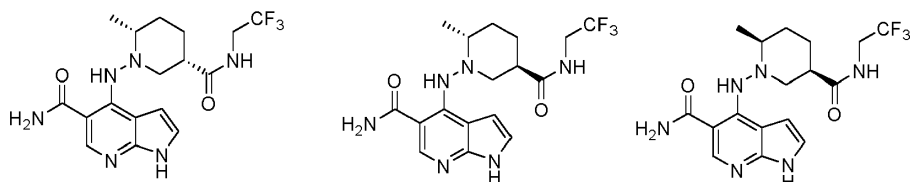
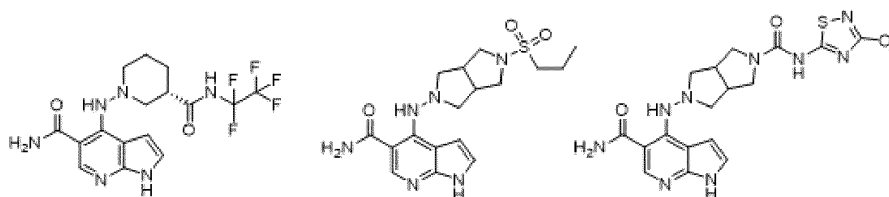
5 R¹⁰ es H; y

m se selecciona de 1 ó 2;

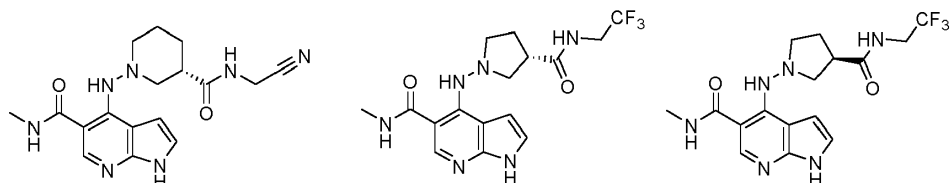
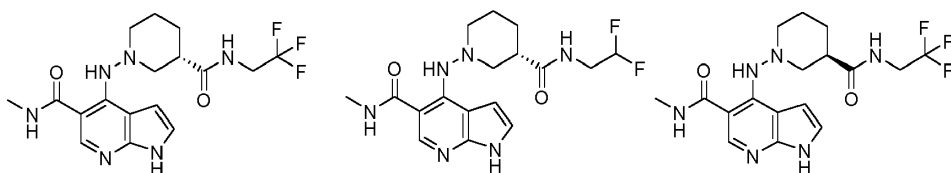
10 en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de F, Cl, hidroxilo, ciano, amino, metilo o metoxilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto es un compuesto tal como se muestra a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

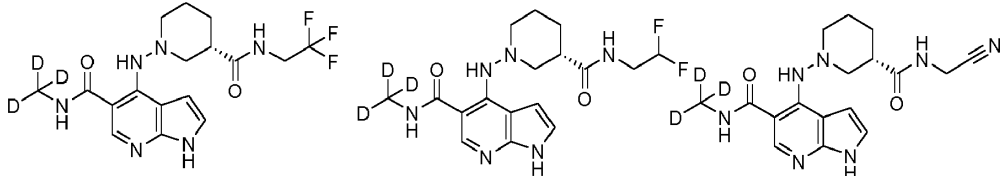




5

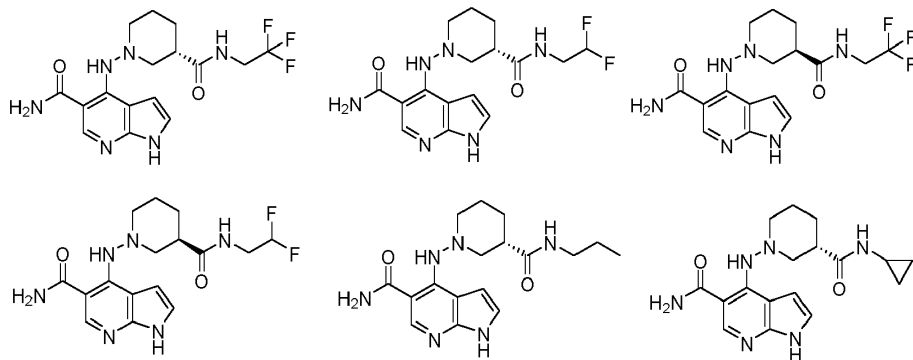


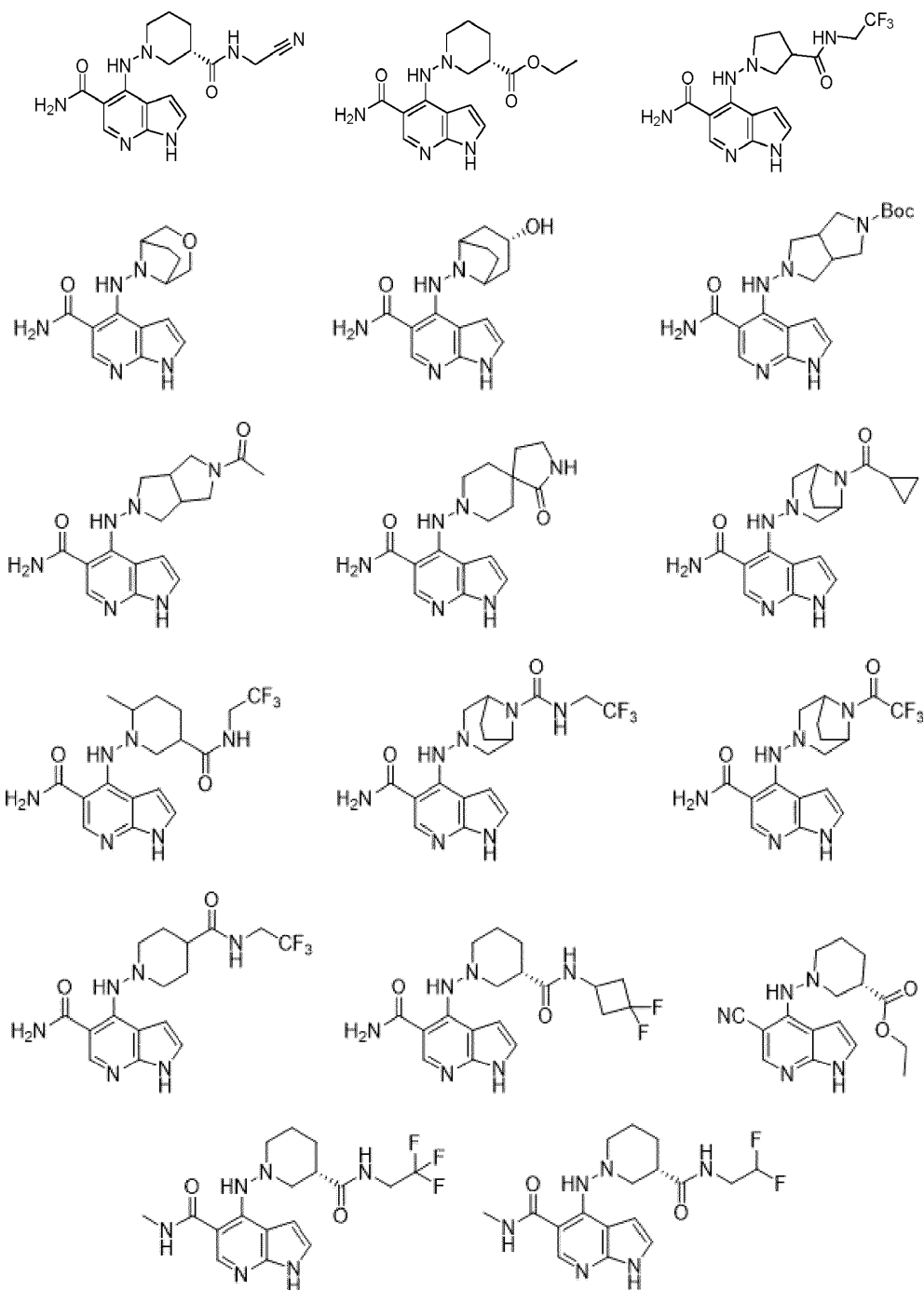
10



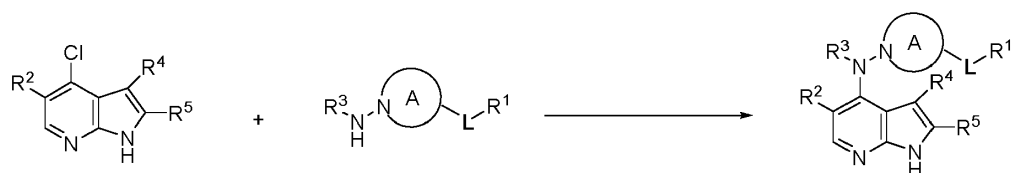
Preferiblemente, el compuesto de la presente invención es un compuesto mostrado a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15





Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye las siguientes etapas:



en el que A, L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen en el compuesto de fórmula (I) anteriormente mencionado.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que incluye el compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador

farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se selecciona de cápsula, polvo, comprimido, gránulo, pastilla, inyección, jarabe, líquido oral, inhalatorio, pomada, supositorio, o parche.

Otro aspecto de la presente invención proporciona usos del compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereoisómero del mismo, y una mezcla de los mismos, y una sal farmacéuticamente aceptable, o de una composición farmacéutica que incluye el mismo, en la preparación un medicamento para prevenir o tratar enfermedades mediadas por la familia de JAK. Las enfermedades incluyen una enfermedad del sistema inmunitario, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad cutánea, una enfermedad alérgica, una enfermedad viral, diabetes mellitus tipo I y complicaciones diabéticas, enfermedad de Alzheimer, xeroftalmia, mielofibrosis, trombocitemia, policitemia, leucemia y cáncer. La enfermedad del sistema inmunitario es rechazo de trasplante de órgano tal como rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra huésped; la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad autoinmunitaria de la tiroides; la enfermedad cutánea se selecciona de psoriasis, exantema, alopecia areata y dermatitis atópica; la enfermedad alérgica se selecciona de asma y rinitis; la enfermedad viral se selecciona de hepatitis B, hepatitis C, varicela y virus del herpes zóster; el cáncer se selecciona de tumor sólido, cáncer hemático y cáncer cutáneo, en el que el tumor sólido se selecciona de cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma y melanoma, el cáncer hemático se selecciona de linfoma y leucemia, y el cáncer cutáneo se selecciona de linfoma cutáneo de células T y linfoma cutáneo de células B.

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados.

“Arilo” en la presente invención se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico completamente de carbonos; y “arilo de 6-10 miembros” se refiere a arilo completamente de carbonos que contiene 6-10 átomos de carbono, tal como fenilo y naftilo. El anillo de arilo puede condensarse con un anillo de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura parental es el anillo de arilo.

“Heteroarilo” en la presente invención se refiere a un sistema heteroaromático que contiene 1-4 heteroátomos, incluyendo los heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo, pero sin limitarse a, furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo,



etc.

“Alquilo C₁-C₈” en la presente invención se refiere a alquilo lineal y alquilo ramificado que contiene 1-8 átomos de carbono. Alquilo se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, o diversos isómeros ramificados de los mismos, etc.

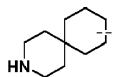
“Cicloalquilo” en la presente invención se refiere a un grupo sustituyente de hidrocarburo monocíclico saturado; y “cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a cicloalquilo monocíclico que contiene 3-8 átomos de carbono, por ejemplo, los ejemplos no limitativos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

“Alquenilo” en la presente invención se refiere al alquilo tal como se definió anteriormente y que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono; y “alquenilo C₂-C₈” se refiere a alquenilo lineal o ramificado que contiene 2-8 átomos de carbono, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo o 3-butenilo, etc.

“Alquinilo” en la presente invención se refiere al alquilo tal como se definió anteriormente y que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono; y “alquinilo C₂-C₈” se refiere a alquinilo lineal o ramificado que contiene 2-8 átomos de carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo, etc.

Cuando el enlace “---” de un grupo sustituyente se une a una posición definida, la sustitución del grupo sustituyente se produce en esta posición.

- 5 Cuando el enlace “---” de un grupo sustituyente se une de manera cruzada entre dos átomos en un anillo, tal grupo sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo, lo que indica que la sustitución del grupo sustituyente puede producirse en cualquier posición en el anillo. Por ejemplo, una unidad estructural

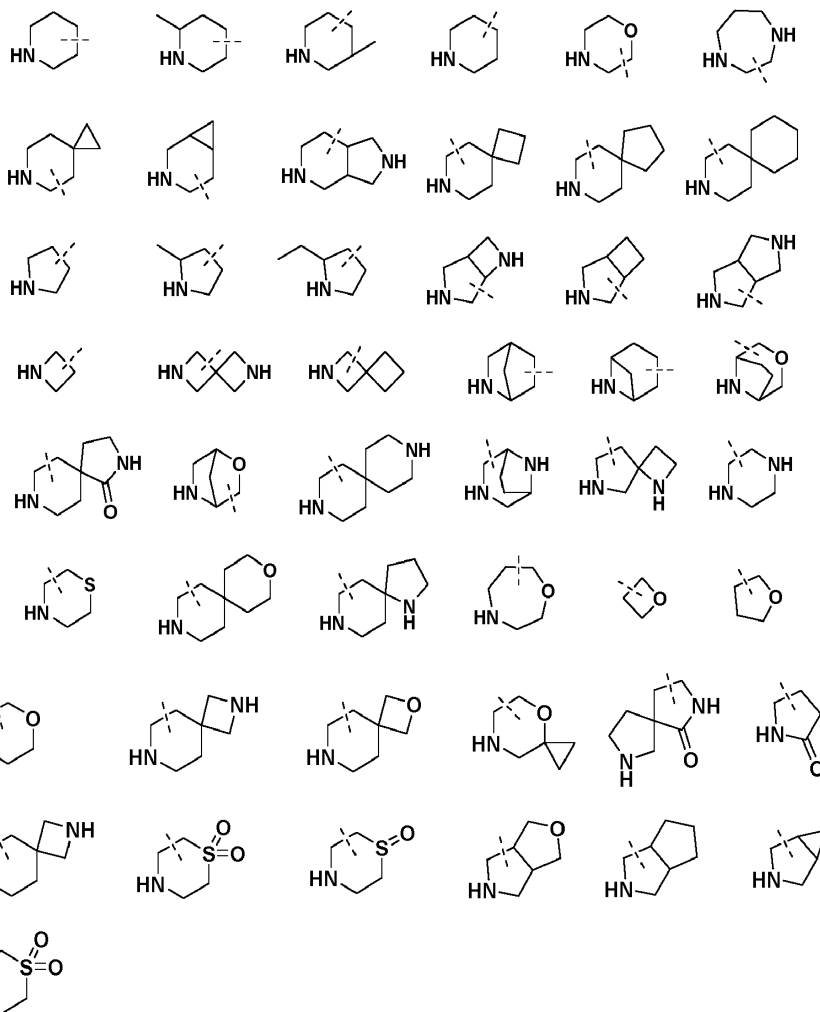


10

indica que la sustitución puede tener lugar en cualquier posición en el ciclohexilo.

- 15 “Heterociclilo” en la presente invención se refiere a un grupo sustituyente de hidrocarburo cíclico, monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más átomos de anillo se seleccionan de los heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o S(O)_m, pero sin incluir las partes de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y los demás átomos de anillo son carbonos. “Heterociclilo de 4-12 miembros” se refiere a ciclilo que contiene 4-12 átomos de anillo. Los ejemplos no limitativos de heterociclilo monocíclico incluyen pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, etc., y heterociclilo policíclico incluye el heterociclilo de un anillo en espiral, un anillo condensado y un anillo en puente, incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes estructuras:

20



25

30

35

- 40 “Alcoxilo” en la presente invención se refiere a -O-(alquilo), en el que el alquilo es tal como se definió anteriormente. “Alcoxilo C₁-C₈” se refiere a un alquioxilo que contiene 1-8 átomos de carbono, cuyos ejemplos no limitativos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Composición farmacéutica” representa una mezcla que incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal fisiológica y farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, y otros componentes químicos, así como otros componentes tales como un portador y excipiente fisiológica y farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica tiene como objetivo fomentar la administración a organismos y facilitar la absorción de los principios activos para ejercer la actividad biológica.

“Portador” se refiere a un material que no provoca irritación obvia al organismo ni elimina la actividad biológica ni las propiedades del compuesto dado.

En las etapas de preparación de la presente invención, las abreviaturas de los reactivos usados representan respectivamente:

DMF *N,N*-dimetilformamida

THF tetrahidrofurano

PE éter de petróleo

EA acetato de etilo

CDI 1,1-carbonildiimidazol

TBTU tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

DCM diclorometano

Boc terc-butoxicarbonilo

TIPSCI triisopropilclorosilano

MeCN acetonitrilo

TFA ácido trifluoroacético

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 1;

Figura 2. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 2;

Figura 3. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 3;

Figura 4. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 4;

Figura 5. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 5;

Figura 6. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 6;

Figura 7. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 7;

Figura 8. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 8;

Figura 9. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 9;

Figura 10. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 10;

Figura 11. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 11;

Figura 12. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 12;

Figura 13. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 13;

Figura 14. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 14;

Figura 15. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 15;

Figura 16. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 16;

Figura 17. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 17;

Figura 18. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 18;

Figura 19. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 19;

Figura 20. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 20;

Figura 21. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 21;

Figura 22. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 22;

Figura 23. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno de un compuesto del ejemplo 23;

Figura 24. Resultados de puntuación del índice de actividad de enfermedad (DAI) en un modelo de enteritis inducida por DSS de ratón;

Figura 25. Resultados de la influencia en la razón peso-longitud de colon en un modelo de enfermedad de Crohn inducida por DNBS de rata;

Figura 26. Área de úlcera de colon de rata en un modelo de enfermedad de Crohn inducida por DNBS de rata;

Figura 27. Imágenes de colon de ratas en el grupo G1;

Figura 28. Imágenes de colon de ratas en el grupo G2;

Figura 29. Imágenes de colon de ratas en el grupo G3;

Figura 30. Imágenes de colon de ratas en el grupo G4;

Figura 31. Imágenes de colon de ratas en el grupo G5;

Figura 32. Imágenes de colon de ratas en el grupo G6; y

Figura 33. Comparación de las imágenes de colon desde lejos de ratas en los grupos G1-G6.

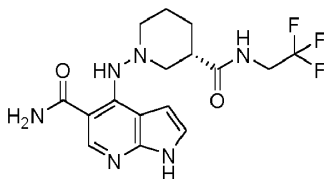
Descripción detallada de las realizaciones

A continuación se describe la presente invención con referencia a ejemplos específicos. Los expertos en la técnica entenderán que estos ejemplos sólo se usan para describir la presente invención, y no limitan el alcance de la presente invención en modo alguno.

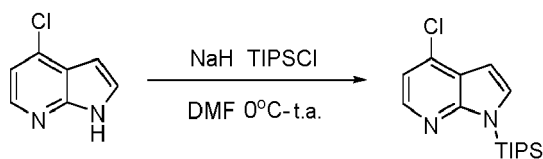
Todos los métodos experimentales en los siguientes ejemplos, a menos que se especifique lo contrario, son métodos convencionales. A menos que se indique específicamente, los materiales reactivos y las materias primas medicinales usados en los ejemplos a continuación son productos disponibles comercialmente.

Ejemplo 1

Síntesis de (S)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

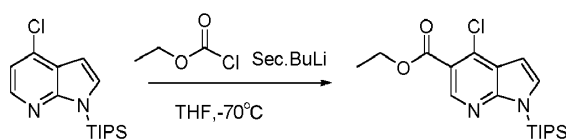


Etapas 1: síntesis de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-7-azaindol



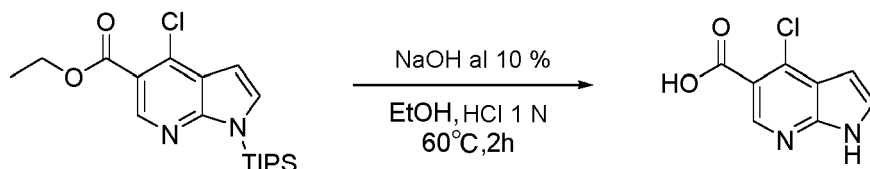
Se disolvió 4-cloro-7-azaindol (100,00 g, 655,39 mmol) en DMF (1,2 l) a temperatura ambiente, y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió NaH (39,47 g, 983,09 mmol) en lotes y se agitó durante 1 hora a 0 °C después de completarse la adición. Se añadió gota a gota triisopropilclorosilano (190,80 g, 983,09 mmol, TIPSCl para abreviar) y se calentó hasta temperatura ambiente. Se continuó la reacción durante 2 horas. Se vertió la reacción en 2 l de agua helada, y se extrajo con éter de petróleo (1 l x2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (1 l x3), se concentraron a presión reducida hasta sequedad, y se sometieron a cromatografía en columna (PE:EA=1:0) para obtener 197,50 g de un líquido transparente incoloro, con un rendimiento del 97 %.

Etapla 2: síntesis de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-7-azaindol-5-carboxilato de etilo



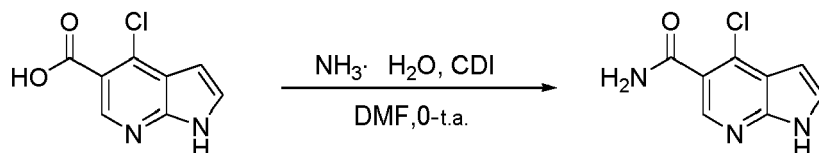
Se disolvió 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-7-azaindol (20,00 g, 64,74 mmol) en THF (100 ml) en un matraz de cuatro bocas, y se enfrió hasta -75 °C. Se añadió gota a gota sec-butilo-litio (100 ml, 129,48 mmol, Sec.BuLi) y se agitó durante 1 hora a -75 °C después de completarse la adición. Se añadió cloroformato de cloroetilo (17,80 g, 129,48 mmol), y se continuó la reacción durante 1 hora a -75 °C después de completarse la adición. Se vertió la reacción en una disolución saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa mediante la adición de acetato de etilo (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (PE:EA=1:0-10:1) para obtener 23,15 g de un líquido de color amarillo claro, con un rendimiento del 94 %.

Etapla 3: síntesis de ácido 4-cloro-7-azaindol-5-carboxílico



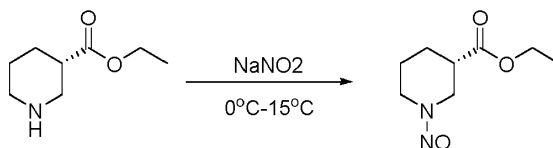
Se añadió 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-7-azaindol-5-carboxilato de etilo (12,94 g, 33,96 mmol) a un matraz de una boca a temperatura ambiente. Se añadieron etanol (200 ml) e hidróxido de sodio al 10 % (100 ml), y se continuó la reacción durante 2 horas a 60 °C después de completarse la adición. Se eliminó por evaporación el etanol a presión reducida. Se ajustó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido 1 N hasta pH = 4 en un baño de hielo. Se precipitó y filtró una gran cantidad de sólido de color blanco, y se secó la torta de filtración para obtener 8,60 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 77 %.

Etapla 4: síntesis de 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida



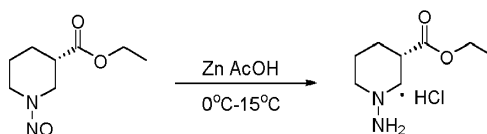
Se añadió ácido 4-cloro-7-azaindol-5-carboxílico (7,00 g, 35,60 mmol) a un matraz de cuatro bocas, se añadieron 100 ml de DMF, y se añadió carbonildiimidazol (8,72 g, 53,41 mmol, CDI) con agitación. Se llevó a cabo agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua amoniacal (9,34 g, 142,40 mmol) a 0 °C. Se calentó de manera natural hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar con agitación durante 2 horas. Se añadieron 100 ml de EA a la reacción y se precipitó una gran cantidad de sólido de color blanco, y se filtró después de dejar en reposo. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó para obtener 5,34 g de un sólido de color gris, con un rendimiento del 76 %.

Etapa 5: síntesis de (S)-1-nitrosopiperidin-3-carboxilato de etilo



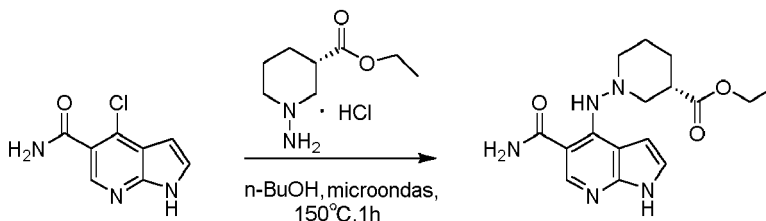
- 5 Se añadió (S)-3-piperidincarboxilato de etilo (10,00 g, 0,064 mol) a una disolución mixta de ácido acético glacial (100 ml) y agua (40 ml) a temperatura ambiente, y se enfrió hasta 0 °C. Luego, se añadieron gota a gota 20 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (8,78 g, 0,13 mol). La reacción continuó con agitación durante 1 h a 0 °C y durante otras 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 200 ml de agua a la reacción, y se realizó extracción con acetato de etilo (200 ml x3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se concentraron a presión reducida, y se aplicaron directamente a la siguiente etapa.

Etapa 6: síntesis de clorhidrato de (S)-1-aminopiperidin-3-carboxilato de etilo



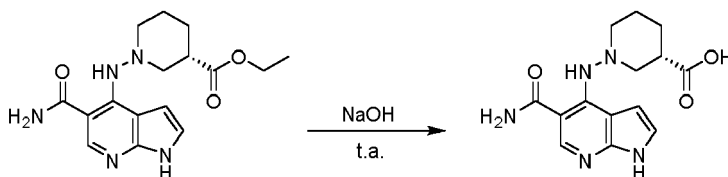
- 15 Se disolvió (S)-1-nitrosopiperidin-3-carboxilato de etilo (11,83 g, 0,064 mol) en metanol (100 ml). Se añadió polvo de Zn (10,40 g, 0,16 mol) y se enfrió hasta -5 °C. Se añadió lentamente y gota a gota ácido acético glacial (50 ml), y después de completarse la adición, la reacción continuó con agitación durante 0,5 h a 0 °C y durante otras 2 h a temperatura ambiente. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con 100 ml de metanol, y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en etanol al residuo y se agitó durante 0,5 h. Se retiró el disolvente mediante evaporación para obtener 13,27 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo. El rendimiento de los productos en bruto de las 5 y 6 fue del 100 %.

Etapa 7: síntesis de (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo



- 30 Se añadieron 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida (1,00 g, 5,12 mmol) y clorhidrato de (S)-1-aminopiperidin-3-carboxilato de etilo (2,14 g, 10,24 mmol) a un tubo de microondas, se añadieron 20 ml de alcohol n-butilico, y la reacción de microondas continuó durante 1 h a 150 °C. Se evaporó la reacción a presión reducida hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 0,80 g de un producto en bruto similar a un gel de color amarillo claro, con un rendimiento del 47,3 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 56,4 Hz, 3H), 2,88 - 2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,07 - 1,59 (m, 3H), 1,22 - 0,93 (m, 3H). EM (ESI) *m/z*: 332 [M+H]⁺.

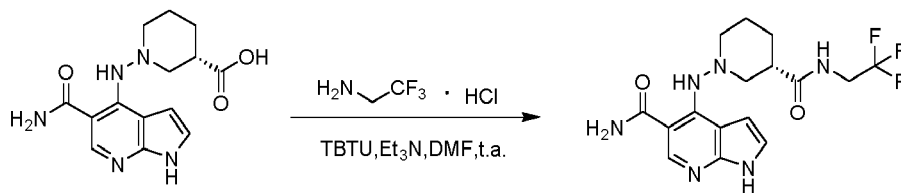
Etapa 8: síntesis de ácido (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxílico



- 40 Se disolvió (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo (0,70 g, 2,11 mmol) en metanol a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de NaOH 3 N, y se continuó la reacción durante 3 h a 23 °C. Se retiró el disolvente orgánico mediante evaporación, se ajustó la fase acuosa usando ácido clorhídrico diluido 1 N hasta aproximadamente pH = 4, y se evaporó a presión reducida hasta sequedad.
- 45 Se disolvió el sólido residual mediante la adición de metanol, se retiró la sal inorgánica mediante filtración, y se retiró el metanol mediante evaporación para obtener 0,52 g de un sólido de color amarillo claro, con un

rendimiento del 81,3 %.

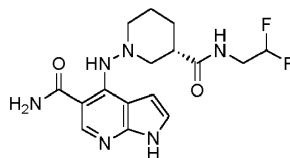
Etapla 9: síntesis de (S)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



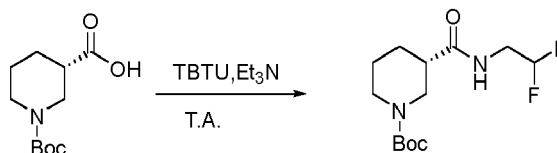
Se añadieron ácido (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino) piperidin-3-carboxílico (0,25 g, 0,82 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (0,17 g, 1,23 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,40 g, 1,23 mmol, TBTU) a un matraz de una boca, se añadieron 5 ml de DMF, y se añadió trietilamina (0,48 g, 4,75 mmol) después de la agitación. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de agua a la reacción, y se extrajo la reacción con un disolvente mixto de DCM:MeOH=5:1 (10 ml x5). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se evaporaron a presión reducida hasta sequedad, y se sometieron a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 0,022 g de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 10 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,04 (m, 2H), 3,87 (s a, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 1H). EM (ESI) m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

Síntesis de (S)-4-(3-(2,2-difluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



Etapla 1: síntesis de (S)-3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (15,00 g, 65,40 mmol) en DCM (400 ml) a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (16,50 g, 163,50 mmol) y TBTU (25,20 g, 78,50 mol), y se continuó la reacción durante 1 h. Luego, se transfirió la reacción a un baño de hielo, y se añadió lentamente y gota a gota clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina (10,00 g, 85,00 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 1 h a 0 °C, y se continuó la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente y se detuvo. Se concentró la reacción, se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron tres veces con 100 ml de salmuera saturada, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (sistema de PE/EA) para obtener 16,06 g de un líquido transparente incoloro, con un rendimiento del 84 %. EM (ESI) m/z : 237,1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

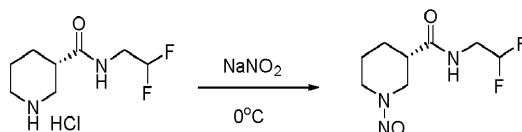
Etapla 2: síntesis de clorhidrato de (S)-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida



Se disolvió (S)-3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16,06 g, 54,94 mmol) en etanol (150 ml), se añadió lentamente y gota a gota HCl al 35 %/EtOH (30 ml) a temperatura normal, y se continuó la reacción durante 3 horas y se detuvo. Se eliminó por evaporación el disolvente a presión reducida para obtener

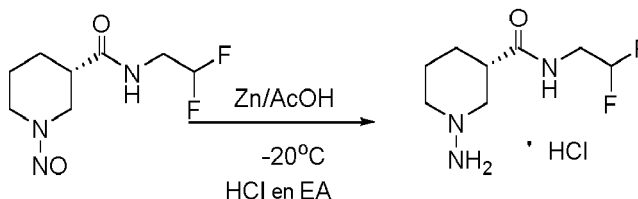
11,43 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 91 %. EM (ESI) m/z : 193,1 $[M+H]^+$.

Etapas 3: síntesis de (S)-N-(2,2-difluoroetil)-1-nitrosopiperidin-3-carboxamida



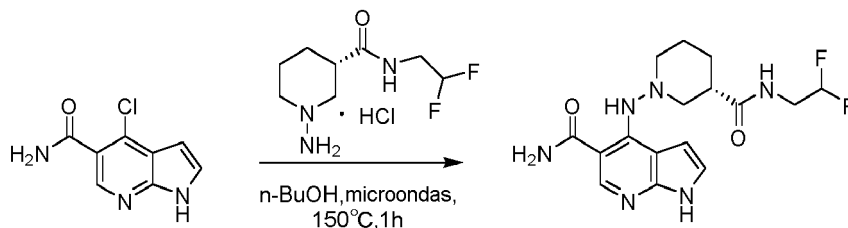
Se disolvió clorhidrato de (S)-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida (11,43 g, 49,98 mmol) en ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente, se añadieron lentamente 50 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (4,49 g, 65,00 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, se continuó la reacción durante 1 hora a 0 °C, y luego se continuó durante la noche a temperatura normal. Después de completarse la reacción, a la reacción se le añadió agua (100 ml), y se extrajo tres veces con acetato de etilo (80 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada (80 ml) de carbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. Se sometió el producto a cromatografía en columna (PE/EA) usando gel de sílice para obtener 9,80 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 89 %. EM (ESI) m/z : 222,1 $[M+H]^+$.

Etapas 4: síntesis de clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida



Se disolvió (S)-N-(2,2-difluoroetil)-1-nitrosopiperidin-3-carboxamida (9,80 g, 44,30 mmol) en metanol (40 ml), y se añadió lentamente polvo de zinc (8,70 g, 132,90 mmol) a temperatura ambiente, y se enfrió hasta -20 °C y se agitó durante 10 minutos bajo protección de nitrógeno. Se añadió lentamente y gota a gota ácido acético (50 ml) a -20 °C, y se continuó la reacción durante 2 horas bajo protección de nitrógeno y se detuvo. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo y se agitó durante 1 hora para la formación de sal. Se evaporó la reacción a presión reducida hasta sequedad, y se almacenó. Se filtró la reacción, y se sometió el filtrado a cromatografía en columna (DCM/MeOH) directamente usando gel de sílice para obtener 8,60 g de un sólido de color blanco. Al sólido de color blanco se le añadió una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, y se agitó durante 1 hora para la formación de sal. Se evaporó a presión reducida hasta sequedad, y se almacenó. EM (ESI) m/z : 208,1 $[M+H]^+$.

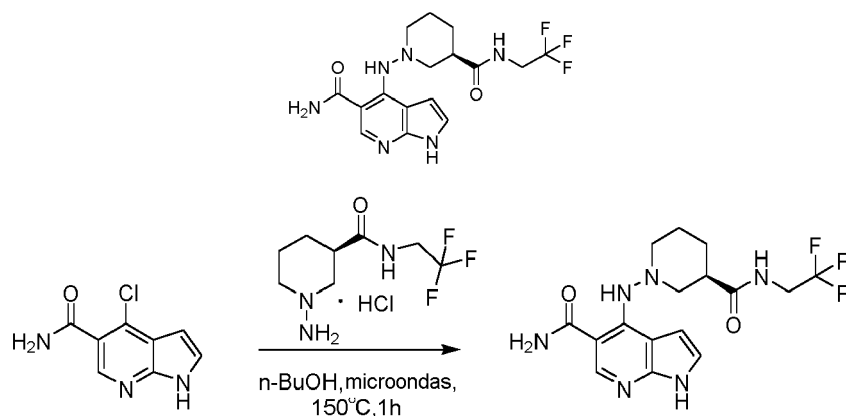
Etapas 5: síntesis de (S)-4-(3-(2,2-difluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



Se añadieron 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida (0,10 g, 0,51 mmol) y clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida (0,25 g, 1,02 mmol) a un tubo de microondas, se añadieron 2 ml de alcohol n-butílico, y la reacción de microondas continuó durante 1 h a 150 °C. Se filtró la reacción, y se sometió el filtrado a evaporación rotatoria hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 0,014 g de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 7,5 %. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,04 (m, 3H), 5,96 (t, J = 57,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 1H). EM (ESI) m/z : 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

Síntesis de (R)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



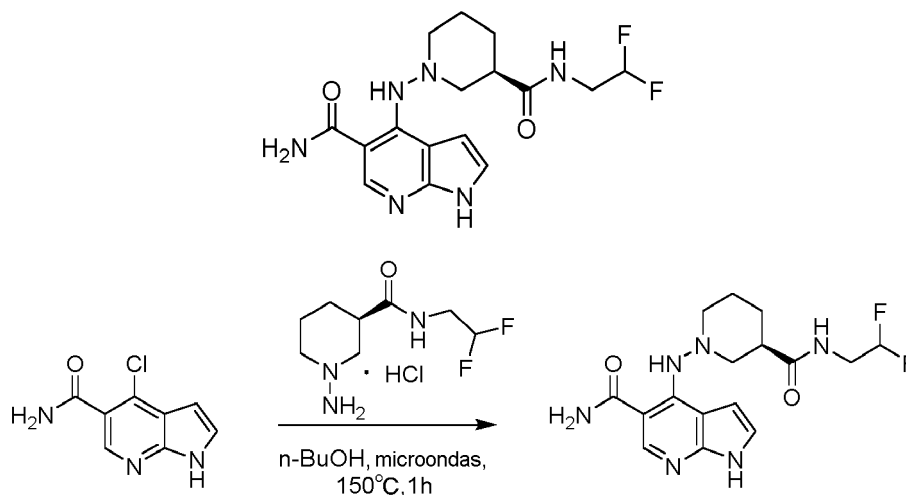
5 Se sintetizó un producto intermedio, clorhidrato de (R)-1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida, con referencia al método de preparación del producto intermedio clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida en el ejemplo 2, reemplazando el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico en la etapa 1 del ejemplo 2 por ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, y reemplazando el clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina por clorhidrato de trifluoroetilamina.

10

Se añadieron 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida (0,10 g, 0,51 mmol) y clorhidrato de (R)-1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida (0,27 g, 1,02 mmol) a un tubo de microondas, se añadieron 2 ml de alcohol n-butilico, y la reacción de microondas continuó durante 1 h a 150 °C. Se filtró la reacción, y se sometió el filtrado a evaporación rotatoria hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 0,015 g de un polvo sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 7,6 %. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,04 (m, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 385 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 4

Síntesis de (R)-4-(3-(2,2-difluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



25

Se sintetizó clorhidrato de (R)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida con referencia al método de preparación de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida en el ejemplo 2, reemplazando el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico en la etapa 1 del ejemplo 2 por ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico.

30

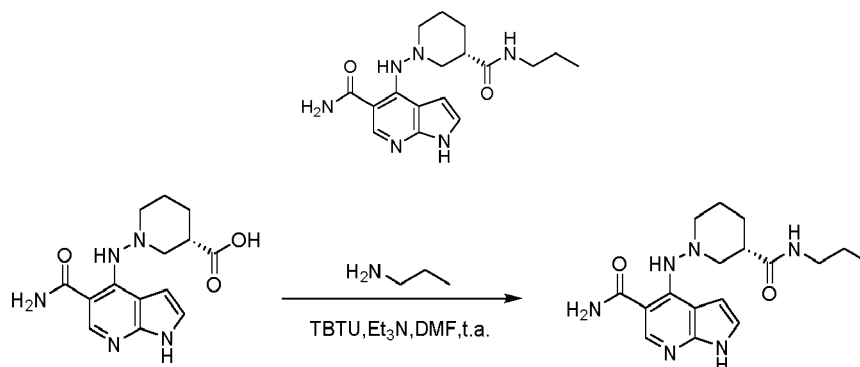
Se añadieron 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida (0,10 g, 0,51 mmol) y clorhidrato de (R)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida (0,25 g, 1,02 mmol) a un tubo de microondas, se añadieron 2 ml de alcohol n-butilico, y la reacción de microondas continuó durante 1 h a 150 °C. Se filtró la reacción, y se sometió el filtrado a evaporación rotatoria hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 0,035 g de un polvo sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 18,7 %. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,08 (m, 3H), 5,97 (t, *J* = 57,5 Hz, 1H), 3,46 (s a, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,80 (m, 2H),

35

1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 1H). EM (ESI) m/z : 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

5 Síntesis de (S)-4-(3-(n-propilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



10

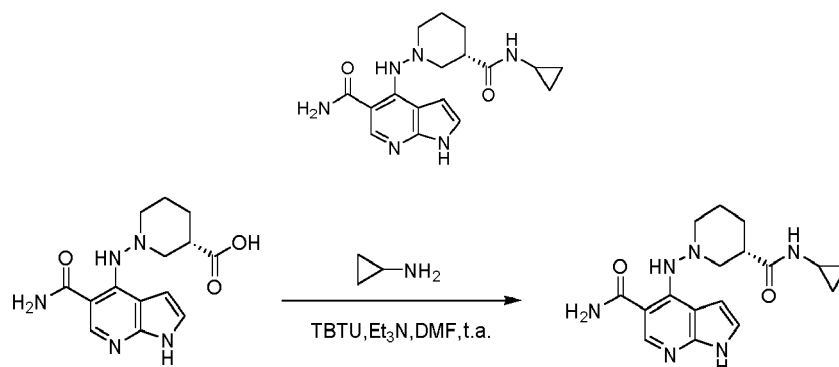
Se añadieron ácido (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxílico (0,25 g, 0,82 mmol), n-propilamina (0,058 g, 1,00 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,39 g, 1,23 mmol, TBTU) a un matraz de una boca, se añadieron 5 ml de DMF, y se añadió trietilamina (0,25 g, 2,46 mmol) después de aumentar la agitación. Después de completarse la adición, la reacción continuó con agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporó directamente la reacción hasta sequedad a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 48 mg de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 17 %. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,44 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,05 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (m, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (ESI) m/z : 345 $[M+H]^+$.

15

20

Ejemplo 6

Síntesis de (S)-4-(3-(ciclopropilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



25

Se añadieron ácido (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxílico (0,16 g, 0,53 mmol), ciclopropilamina (0,036 g, 0,63 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,25 g, 0,80 mmol, TBTU) a un matraz de una boca, se añadieron 5 ml de DMF, y se añadió trietilamina (0,16 g, 1,59 mmol) después de aumentar la agitación. Después de completarse la adición, la reacción continuó con agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporó directamente la reacción hasta sequedad a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 45 mg de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 25 %. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,52 (s a, 1H), 10,03 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,56 (dt, $J = 4,6, 2,7$ Hz, 2H), 0,36 (dt, $J = 4,6, 2,7$ Hz, 2H). EM (ESI) m/z : 343 $[M+H]^+$.

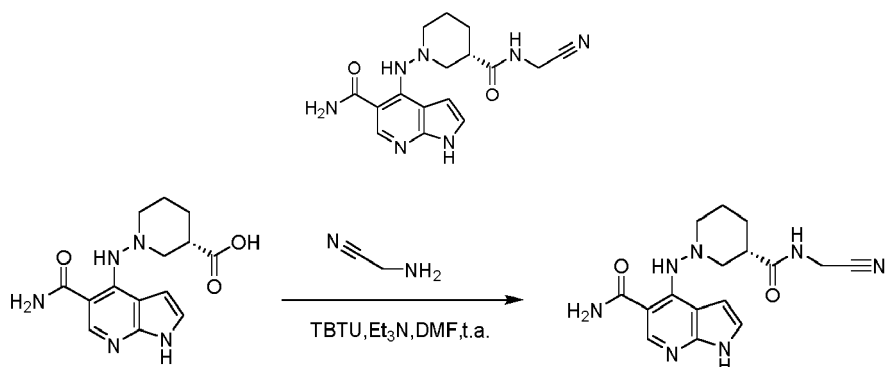
30

35

40

Ejemplo 7

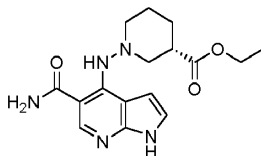
Síntesis de (S)-4-(3-(cianoetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



- 5 Se añadieron ácido (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxílico (0,25 g, 0,82 mmol), clorhidrato de aminoacetonitrilo (0,093 g, 1,00 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,39 g, 1,23 mmol, TBTU) a un matraz de una boca, se añadieron 5 ml de DMF, y se añadió trietilamina (0,25 g, 2,46 mmol) después de aumentar la agitación. Después de completarse la adición, la reacción continuó con agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporó directamente la reacción hasta sequedad a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (sistema de diclorometano/metanol) para obtener 43 mg de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 15 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,11 (s a, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 342 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 8

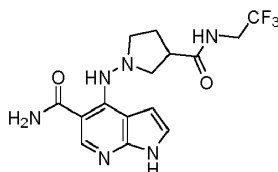
(S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo



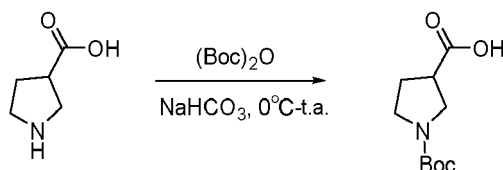
- 20 (S)-1-(5-formamido-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo es un producto intermedio obtenido en la etapa 7 del ejemplo 1. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,15(t, *J* = 4,0 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: 332 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 9

Síntesis de 4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)pirrol-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



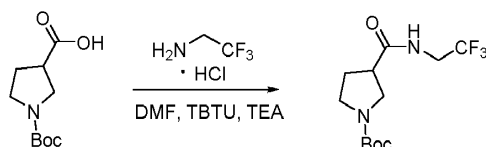
- 30 Etapa 1: síntesis de ácido 1-terc-butoxicarbonil-pirrol-3-carboxílico



- 35 Se disolvió ácido 3-pirrolcarboxílico (1,00 g, 8,68 mmol) en un disolvente mixto de 10 ml de THF y 5 ml de agua a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio (2,18 g, 0,026 mol) y se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota (Boc)₂O (2,08 g, 9,55 mmol). Se completó la adición, la reacción continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 100 ml de EA a la reacción para la extracción y la retirada de impurezas. Se ajustó la fase acuosa con una disolución de ácido cítrico hasta pH = 4, se extrajo mediante la adición de DCM, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró para obtener 1,64 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento
- 40

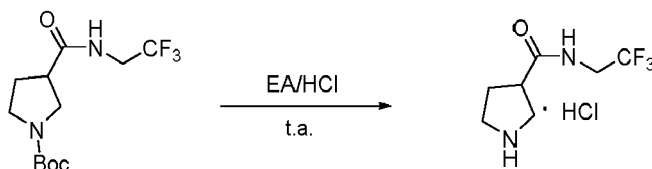
del 88 %.

Etapla 2: síntesis de 1-terc-butoxicarbonil-pirrol-3-(2,2,2-trifluoroetil)carboxamida



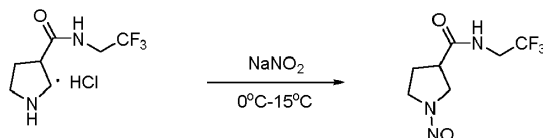
Se añadió ácido 1-terc-butoxicarbonil-pirrol-3-carboxílico (1,64 g, 7,62 mmol) a 20 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (3,67 g, 11,43 mmol, TBTU), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (1,24 g, 9,15 mmol) y trietilamina (2,31 g, 0,023 mol), y la reacción continuó con agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en 50 ml de agua, y se extrajo mediante la adición de 30 ml de DCM. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa dos veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se evaporaron a presión reducida hasta sequedad, y se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=1:1) para obtener 1,90 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo claro, con un rendimiento del 84 %.

Etapla 3: síntesis de clorhidrato de *N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-3-carboxamida



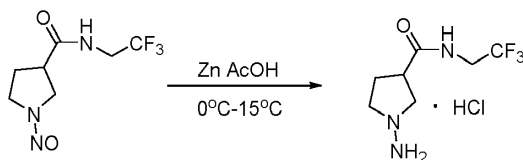
Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-pirrol-3-(2,2,2-trifluoroetil)carboxamida (1,90 g, 6,42 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (20 ml), y la reacción continuó con agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporó directamente la reacción a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener 1,45 g de una sustancia oleaginosa viscosa y espesa, con un rendimiento de producto en bruto del 100 %.

Etapla 4: síntesis de 1-nitroso-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-3-carboxamida



Se añadió clorhidrato de *N*-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida (1,45 g, 6,23 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa preparada a partir de nitrito de sodio (0,65 g, 9,35 mmol). La reacción continuó con agitación durante 1 h a 0 °C y luego durante 2 h a temperatura ambiente. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron a presión reducida hasta sequedad, para obtener 1,25 g de un líquido de color amarillo claro que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción, con un rendimiento de producto en bruto del 95 %.

Etapla 5: síntesis de clorhidrato de 1-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-3-carboxamida



Se disolvió 1-nitroso-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-3-carboxamida (1,25 g, 5,90 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió Zn (1,15 g, 0,018 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadió lentamente y gota a gota ácido acético glacial (10 ml). Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C. Se calentó de manera natural hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 50 ml de agua al residuo, y se ajustó la disolución con carbonato de sodio hasta pH 9, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con salmuera saturada, y

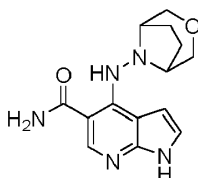
luego se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para obtener un líquido de color amarillo claro. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo y se agitó durante 1 h para la formación de sal, y se sometió el disolvente a evaporación rotatoria hasta sequedad, para obtener 1,50 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo claro, con un rendimiento del 100 %.

Etapa 6: síntesis de 4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)pirrol-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

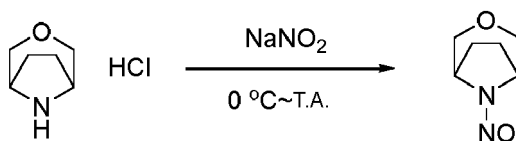
Se preparó 4-(3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)pirrol-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por clorhidrato de 1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,40 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,04 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,23-3,02 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,07 (m, 2H). EM (ESI) m/z : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

Síntesis de 4-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

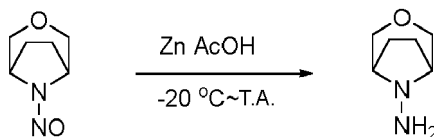


Etapa 1: síntesis de 8-nitroso-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano



Se disolvió clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,30 g, 2,00 mmol) en 6 ml de ácido acético a temperatura ambiente, y se añadieron lentamente 3 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (0,21 g, 0,30 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, se continuó la reacción durante 1 hora a 0 °C y luego se continuó durante la noche a temperatura normal. Después de completarse la reacción, a la reacción se le añadieron 15 ml de agua, y se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA) para obtener 0,24 g de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 85 %. EM (ESI) m/z : 143 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: síntesis de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina



Se disolvió 8-nitroso-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,24 g, 1,69 mmol) en 4 ml de metanol, y se añadió lentamente polvo de zinc (0,33 g, 5,06 mmol) a temperatura ambiente, y se enfrió hasta -20 °C y se agitó durante 10 minutos bajo protección de nitrógeno. Se añadieron lentamente y gota a gota 4 ml de ácido acético a -20 °C, y la reacción continuó con agitación durante 2 h. Se filtró la reacción, y se evaporó directamente el filtrado hasta sequedad, y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener 0,20 g de una mezcla de aceite-sólido de color blanco, con un rendimiento del 93 %. EM (ESI) m/z : 129 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: síntesis de 4-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

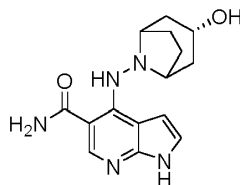
Se preparó 4-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amina.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,41 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,77 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,94 (q, J = 10,5, 9,2 Hz, 4H). EM

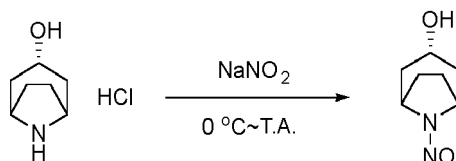
(ESI) m/z : 288 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

5 Síntesis de 4-((3-hidroxil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

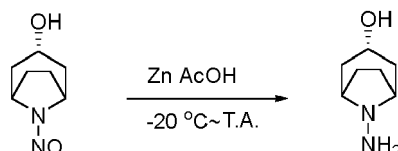


10 Etapa 1: síntesis de (1R,3R,5S)-8-nitroso-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Se disolvió clorhidrato (1R,3R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,50 g, 3,94 mmol) en ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente, se añadieron lentamente 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (0,54 g, 7,88 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, se continuó la reacción durante 1 hora a 0 °C y luego se continuó durante la noche a temperatura normal. Después de completarse la reacción, a la reacción se le añadió agua (15 ml), y se extrajo tres veces con acetato de etilo (15 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución acuosa saturada (20 ml) de carbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA) para obtener 0,59 g de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 96 %. EM (ESI) m/z : 157,1 $[M+H]^+$.

25 Etapa 2: síntesis de (1R,3R,5S)-8-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Se disolvió (1R,3R,5S)-8-nitroso-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,51 g, 3,27 mmol) en metanol (6 ml), y se añadió lentamente polvo de zinc (0,64 g, 9,81 mmol) a temperatura ambiente, y se enfrió hasta -20 °C y se agitó durante 10 minutos bajo protección de nitrógeno. Se añadió lentamente y gota a gota ácido acético (8 ml) a -20 °C, y se continuó la reacción durante 2 horas a 0 °C bajo protección de nitrógeno y se terminó. Se filtró la reacción, y se ajustó el filtrado con carbonato de sodio hasta pH 8, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener 0,57 g de una mezcla de aceite-sólido de color blanco, con un rendimiento mayor del 100 %. EM (ESI) m/z : 143,1 $[M+H]^+$.

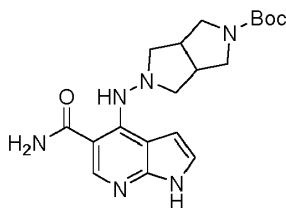
35 Etapa 3: síntesis de ((3-hidroxil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó ((3-hidroxil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por (1R,3R,5S)-8-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol.

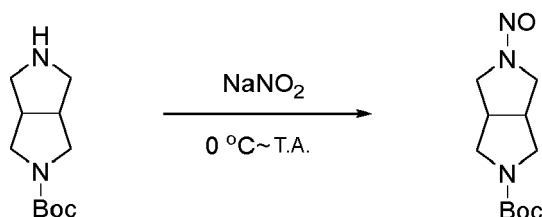
^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,31 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,08 (s a, 2H), 3,40 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 3H), 2,05 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (t, J = 13,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z : 302 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 12

Síntesis de 4-(N-Boc-5-amino-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida

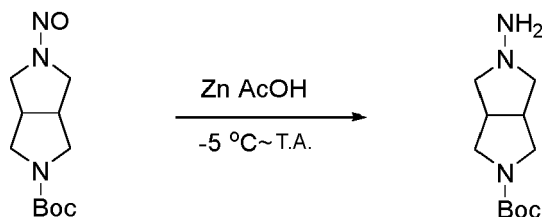


Etapa 1: síntesis de N-Boc-5-nitroso-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)



Se añadió N-Boc-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H) (2,12 g, 10 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua, y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (1,03 g, 15 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y luego se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, y se lavaron con salmuera saturada para obtener 2,41 g de un sólido de color blanco, que se evaporó a presión reducida hasta sequedad y se aplicó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 2: síntesis de N-Boc-5-amino-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)



Se disolvió N-Boc-5-nitroso-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H) (2,41 g, 10 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió Zn (1,95 g, 0,03 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 50 ml de agua para la disolución. Luego, se ajustó la disolución con carbonato de sodio hasta pH 9, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron para retirar el disolvente, para obtener 1,76 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 81,8 %.

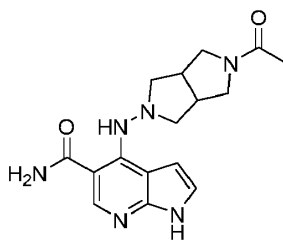
Etapa 3: síntesis de 4-(N-Boc-5-amino-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó 4-(N-Boc-5-amino-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por N-Boc-5-amino-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H).

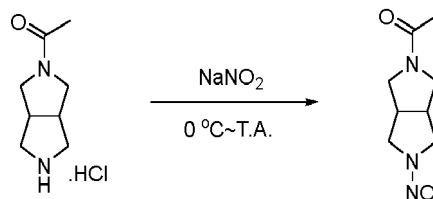
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,15 - 6,58 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (m, 1H), 0,77 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

Síntesis de 4-(5-acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida



Etapa 1: síntesis de 1-(5-nitrosohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona

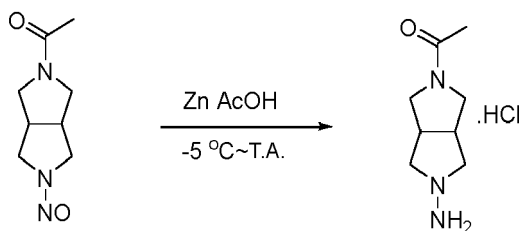


5

Se añadió clorhidrato 1-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (1,50 g, 7,87 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua, y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (0,81 g, 11,80 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y se evaporaron a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener 1,44 g de un líquido de color amarillo claro que se aplicó directamente a la siguiente etapa, con un rendimiento del 100 %.

15

Etapa 2: síntesis de clorhidrato de 1-(5-aminoxahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona



20 Se disolvió 1-(5-nitrosohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (1,44 g, 7,87 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió polvo de Zn (1,53 g, 0,023 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadió lentamente y gota a gota ácido acético glacial (10 ml). Después de completarse la adición, se llevó a cabo la agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida.

25 Se disolvió el residuo mediante la adición de 50 ml de agua, y se ajustó la disolución con carbonato de sodio hasta pH 9, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener un líquido de color amarillo claro, al que se le añadió una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, y se agitó durante 0,5 h para la formación de sal. Se realizó

30 evaporación para retirar el disolvente, para obtener 2,00 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo claro, con un rendimiento de producto en bruto del 100 %.

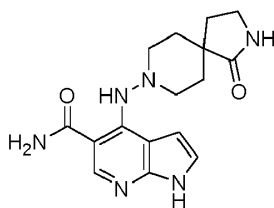
Etapa 3: síntesis de 4-(5-acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida

35 Se preparó 4-(5-acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H))-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por clorhidrato de 1-(5-aminoxahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona.

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,14 - 2,62 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,86 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 329 [M+H]⁺.

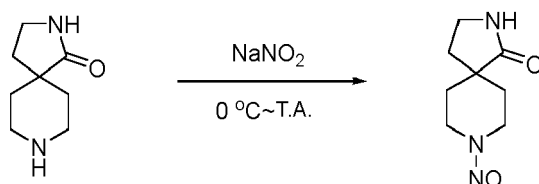
Ejemplo 14

45 Síntesis de 4-(1-ceto-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



Etapa 1: síntesis de 8-nitroso-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

5

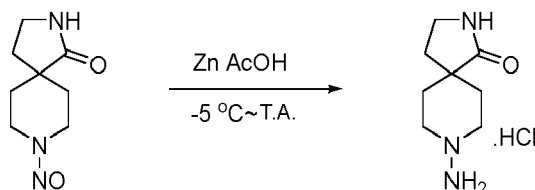


Se añadió 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (2,08 g, 20 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (2,07 g, 30 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron a presión reducida hasta sequedad, para obtener 2,47 g de un producto en bruto, que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción.

10

15

Etapa 2: síntesis de clorhidrato de 8-amino-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona



Se disolvió 8-nitroso-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (2,47 g, 20 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió Zn (3,90 g, 0,06 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Se completó la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en etanol y se agitó durante 0,5 h, y se eliminó por evaporación el disolvente a presión reducida. Luego, se formó una suspensión con acetato de etilo, y se filtró, y se secó la torta de filtración para obtener 2,12 g de un sólido de color amarillo claro, con un rendimiento del 93 %.

20

25

Etapa 3: síntesis de 4-(1-ceto-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

30

Se preparó 4-(1-ceto-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por clorhidrato de 8-amino-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona.

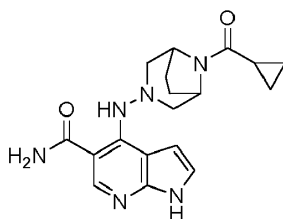
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s a, 2H), 7,05 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,49 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: 329 [M+H]⁺.

35

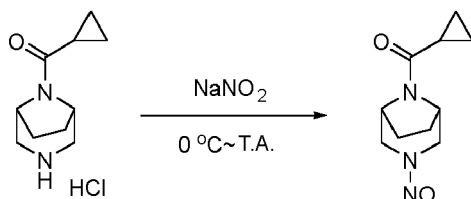
Ejemplo 15

Síntesis de 4-(8-(ciclopropilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

40

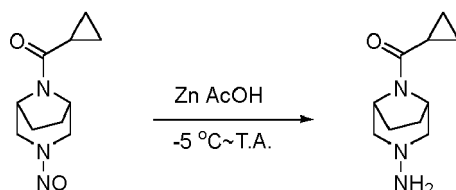


Etapa 1: síntesis de 8-ciclopropilcarbonyl-3-nitroso-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano



Se añadió clorhidrato de 8-ciclopropilcarbonyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1,11 g, 5,00 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (0,53 g, 7,68 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y se evaporaron a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener 1,04 g de un líquido de color amarillo claro, que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción.

Etapa 2: síntesis de 8-ciclopropilcarbonyl-3-amino-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano



Se disolvió 8-ciclopropilcarbonyl-3-nitroso-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1,04 g, 5,00 mmol) en 20 ml de metanol a temperatura ambiente, se añadió polvo de zinc (1,00 g, 15,00 mmol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo la agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se recogió el filtrado, y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. Se añadieron 50 ml de agua para la disolución. Se ajustó la disolución hasta pH 9 con una disolución acuosa de carbonato de sodio, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener 0,98 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo claro.

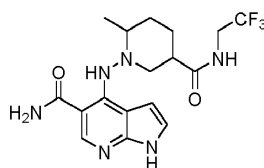
Etapa 3: síntesis de 4-(8-(ciclopropilcarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó 4-(8-(ciclopropilcarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por 8-ciclopropilcarbonyl-3-amino-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

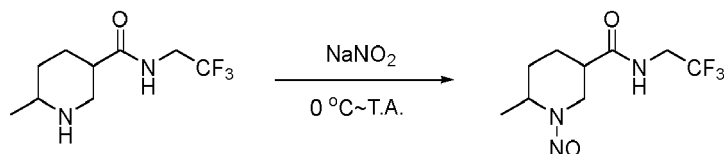
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s a, 1H), 10,47 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,76 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: 355 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

Síntesis de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



Etapa 1: síntesis de 6-metil-1-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida

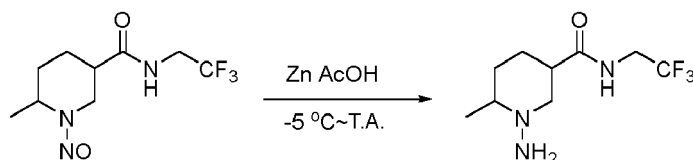


5

Se añadió 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida (2,24 g, 10,00 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 10 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (1,03 g, 15,00 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 1 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,53 g de un sólido de color amarillo claro, que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción.

10

15 Etapa 2: síntesis de 6-metil-1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida



Se disolvió 6-metil-1-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida (2,53 g, 10,00 mmol) en 20 ml de metanol a temperatura ambiente, se añadió polvo de zinc (2,40 g, 40,00 mmol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo la agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 50 ml de agua para la disolución. Se ajustó la disolución con carbonato de sodio hasta pH 9, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,11 g de una sustancia oleaginosa de color amarillo claro, con un rendimiento del 88 %.

20

25

30 Etapa 3: síntesis de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por 6-metil-1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-carboxamida.

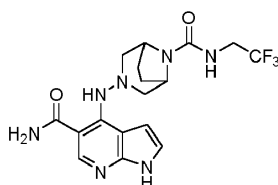
35

¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,34 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: 399 [M+H]⁺.

40

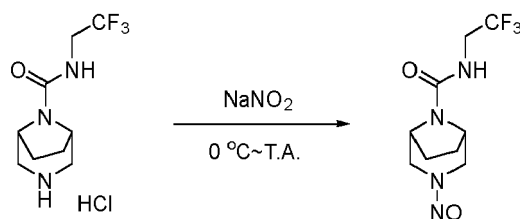
Ejemplo 17

Síntesis de 4-(8-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



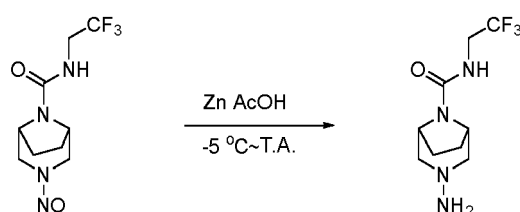
45

Etapa 1: síntesis de 3-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida



- 5 Se añadió clorhidrato de N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (3,51 g, 10,00 mmol) a un disolvente mixto de 40 ml de ácido acético glacial y 10 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa con nitrato de sodio disuelto (1,04 g, 15,00 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 1 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para
10 obtener 2,66 g de un sólido de color amarillo claro, que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción.

Etapla 2: síntesis de 3-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano-8-carboxamida



- 15 Se disolvió 3-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (2,66 g, 10,00 mmol) en 20 ml de metanol a temperatura ambiente, se añadió Zn (2,64 g, 40,00 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadió lentamente y gota a gota ácido acético glacial (10 ml). Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 16 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 50 ml de agua para la disolución. Se ajustó la disolución con
20 carbonato de sodio hasta pH 9, y se extrajo cinco veces con un disolvente mixto de DCM/MeOH (5:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,41 g de una sustancia oleaginosa de color
25 amarillo claro, con un rendimiento del 95 %.

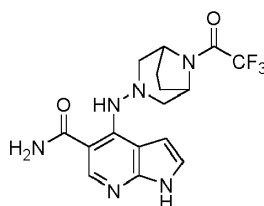
Etapla 3: síntesis de 4-(8-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

- 30 Se preparó 4-(8-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por 3-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,83 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: 412 [M+H]⁺.

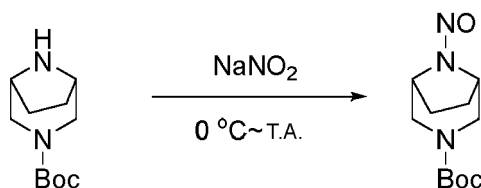
Ejemplo 18

- 40 Síntesis de 4-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



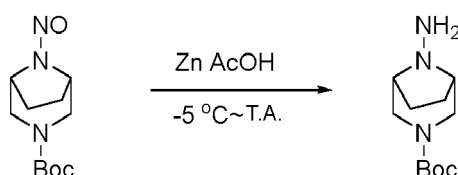
Etapla 1: síntesis de 8-nitroso-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo

- 45



Se añadió 8-Boc-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1,06 g, 5,00 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (0,52 g, 15,00 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 1,21 g de un producto en bruto, que se aplicó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 2: síntesis de 8-amino-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 8-nitroso-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo (1,21 g, 5,00 mmol) en un matraz de cuatro bocas que contenía 20 ml de metanol, se añadió polvo de Zn (1,30 g, 20,00 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol, y se evaporó el filtrado a presión reducida para retirar el disolvente, para obtener 1,14 g de un líquido viscoso y espeso de color amarillo claro, con un rendimiento del 99 %.

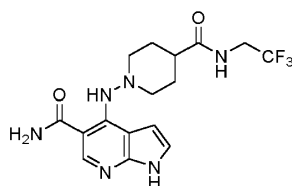
Etapa 3: síntesis de 4-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Con referencia al método en la etapa 7 del ejemplo 1, se reemplazó el clorhidrato de (S)-1-aminopiperidin-3-carboxilato de etilo en la etapa 7 del ejemplo 1 por 8-amino-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo, y luego se realizaron desprotección y acilación para obtener 4-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida.

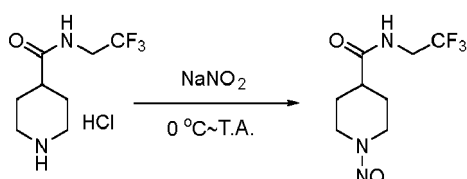
¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,30 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de 4-(4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida



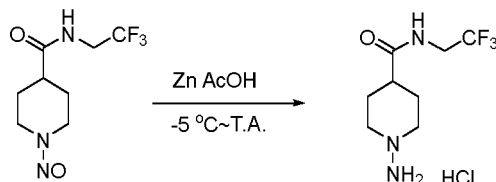
Etapa 1: síntesis de 1-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida



Se añadió clorhidrato de N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida (2,10 g, 10,00 mmol) a un disolvente mixto

de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (1,04 g, 15,00 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,39 g de un sólido de color amarillo claro, que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción.

Etapa 2: síntesis de 1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida-clorhidrato



Se disolvió 1-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida (2,39 g, 10,00 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió polvo de Zn (2,64 g, 40,00 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 10 ml de una disolución de ácido clorhídrico en etanol al residuo, y se agitó durante 10 min. Se evaporó hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,61 g de un líquido viscoso y espeso de color amarillo claro, con un rendimiento del 100 %.

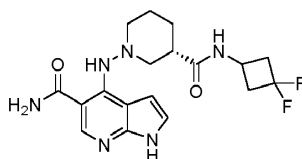
Etapa 3: síntesis de 4-(4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó 4-(4-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carbox amida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por clorhidrato de 1-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida.

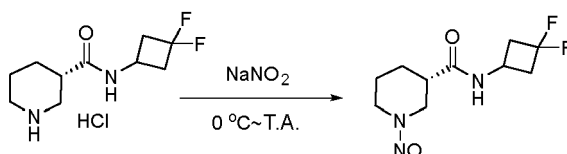
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 3,88 (s a, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 385 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de (S)-4-(3-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

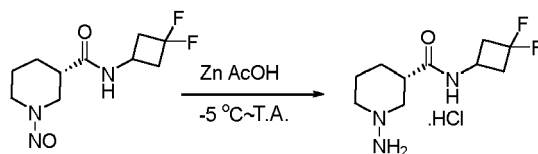


Etapa 1: síntesis de (S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-1-nitrosopiperidin-3-carboxamida



Se añadió clorhidrato de (S)-N-(3,3-difluorociclobutil)piperidin-3-carboxamida (2,18 g, 10,00 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de ácido acético glacial y 5 ml de agua y se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadieron gota a gota 5 ml de una disolución acuosa con nitrito de sodio disuelto (1,04 g, 15,00 mmol). Se llevó a cabo la agitación durante 1 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. A la reacción se le añadió agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,47 g de un sólido de color amarillo claro que se aplicó directamente a la siguiente etapa de reacción, con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: síntesis de clorhidrato de (S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-1-nitrosopiperidin-3-carboxamida



Se disolvió 1-nitroso-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida (2,47 g, 10,00 mmol) en 20 ml de metanol, se añadió polvo de Zn (2,64 g, 40,00 mol) y se enfrió hasta -5 °C, y se añadieron lentamente y gota a gota 10 ml de ácido acético glacial. Después de completarse la adición, se llevó a cabo agitación durante 0,5 h a 0 °C, y se calentó de manera natural la reacción hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la reacción, se enjuagó la torta de filtración con metanol y se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron 10 ml de una disolución de ácido clorhídrico en etanol al residuo, y se agitó durante 10 min. Se evaporó hasta sequedad a presión reducida, para obtener 2,69 g de un líquido viscoso y espeso de color amarillo claro, con un rendimiento del 100 %.

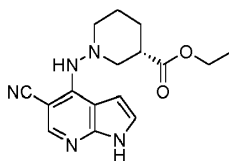
Etapas 3: síntesis de (S)-4-(3-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida

Se preparó (S)-4-(3-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)piperidin-1-amino)-1H-7-azaindol-5-carboxamida con referencia al método en la etapa 5 del ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de (S)-1-amino-N-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-carboxamida por clorhidrato de (S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-1-nitrosopiperidin-3-carboxamida.

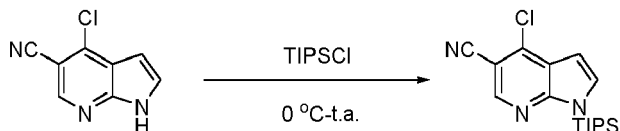
¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,32 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,62 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

Síntesis de (S)-1-(5-ciano-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo

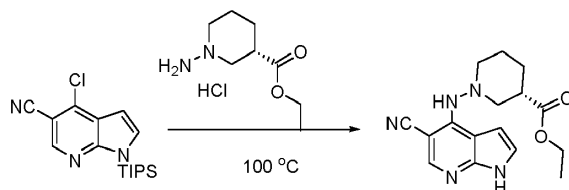


Etapas 1: síntesis de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo



Se disolvió 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (1,00 g, 5,60 mmol) en DMF (10 ml) bajo protección de nitrógeno, se añadió NaH (0,27 g, 11,20 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó con agitación durante 20 min. Se añadió gota a gota triisopropilclorosilano (1,60 g, 8,40 mmol, TIPSCl), y se continuó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente y se terminó. Se diluyó mediante la adición de agua, se extrajo con EA, y se combinaron las fases orgánicas, se secaron, se concentraron, y se purificaron a través de cromatografía en columna (sistema de EA/PE) para obtener 1,77 g de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 95 %.

Etapas 2: síntesis de (S)-1-(5-ciano-1H-7-azaindol-4-amino)piperidin-3-carboxilato de etilo



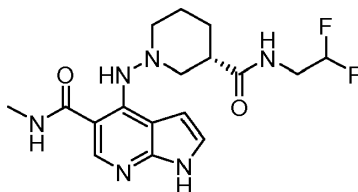
Se disolvió 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (0,90 g, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se añadieron lentamente trietilamina (0,68 g, 6,72 mmol) y clorhidrato de (S)-1-aminopiperidin-3-carboxilato de etilo (0,73 g, 3,50 mmol) a temperatura ambiente, se aumentó la temperatura hasta 100 °C bajo protección de nitrógeno, y se continuó la reacción durante 24 h. Se concentró la reacción, y se purificó a través

de cromatografía en columna (sistema de EA/PE en columna directa; sistema de H₂O (TFA al 0,1 %)/MeCN en columna inversa), para obtener 0,03 g de un sólido de color amarillo claro.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,76 (s a, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: 314 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

- 10 Síntesis de (S)-4-((3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)piperidin-1-il)amino)-N-metil-1H-7-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carboxamida

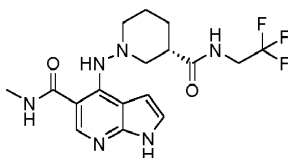


- 15 Se sintetizó (S)-4-((3-((2,2-difluoroetil)carbamoil)piperidin-1-il)amino)-N-metil-1H-7-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carboxamida con referencia al método de preparación del compuesto del ejemplo 1 y al método de preparación del compuesto del ejemplo 2, reemplazando la disolución acuosa de amoníaco en la etapa 4 del ejemplo 1 por una disolución de metilamina, y reemplazando la 4-cloro-7-azaindol-5-carboxamida en la etapa 5 del ejemplo 2 por 4-cloro-N-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carboxamida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H), 8,31 (s a, 3H), 7,06 (d, *J* = 38,4 Hz, 2H), 5,97 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 2,68 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); EM (ESI) *m/z*: 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

Síntesis de (S)-4-((3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piperidin-1-il)amino)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo



Se sintetizó (S)-4-((3-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piperidin-1-il)amino)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo con referencia a los métodos de preparación de los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 22, reemplazando la disolución acuosa de amoníaco en la etapa 4 del ejemplo 1 por una disolución de metilamina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,49 (s a, 1H), 10,53 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,0, 6,7 Hz, 2H), 3,11 (dd, *J* = 24,0, 9,1 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,67 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (m, 1H); EM (ESI) *m/z*: 399 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

Prueba de actividad de cinasa

Este experimento adoptó un método de prueba isotópica de γ³³p-ATP para someter a prueba el efecto inhibitor de un compuesto sobre las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, y obtuvo una concentración inhibitora semimáxima CI₅₀ del compuesto para inhibir la actividad de la cinasa.

Jiangsu Vcare Pharmatech Co., Ltd. preparó el tofacitinib (n.º de lote: 321-1-1688-37C), con referencia al método de la patente WO2014195978A2.

1. Tampón de reacción básico

Tampón ácido 4-hidroxietilpiperazin-etanosulfónico 20 mM (Hepes, pH 7,5), cloruro de magnesio 10 mM (MgCl₂), ácido etilenglicol dietil éter diaminotetraacético 1 mM (EGTA), dodecil éter de polietilenglicol al 0,02 % (Brij35), albúmina sérica bovina (BSA) 0,02 mg/ml, vanadato de sodio 0,1 mM (Na₃VO₄), ditiotreitól (DTT) 2 mM y

dimetilsulfóxido (DMSO) al 1 %.

2. Formulación de compuestos

- 5 Se disuelve un compuesto con DMSO al 100 % hasta una concentración específica, y luego se somete a dilución en gradiente mediante un dispositivo de muestreo automático para obtener las muestras que van a someterse a prueba con diferentes concentraciones (disoluciones en DMSO).

3. Etapas de reacción

10

3.1. Diluir el sustrato de reacción con el tampón de reacción básico;

3.2. Añadir la cinasa a la disolución de sustrato, y mezclar bien suavemente;

15

3.3. Añadir, mediante el sistema de muestreo automático, los compuestos diluidos en DMSO al 100 % con diferentes concentraciones a la disolución de cinasa, e incubar durante 20 min a temperatura ambiente; y

3.4. Añadir ^{33}p -ATP (10 μM , 10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) a temperatura ambiente para iniciar la reacción de cinasa durante una duración de 2 h.

20

4. Detección

Se retiraron el ATP sin reaccionar y el plasma de ADP generado por la reacción en la reacción mediante un sistema de filtración por intercambio iónico, y luego se detectó la cantidad de radiactividad del isótopo ^{33}p en el sustrato.

25

5. Procesamiento de datos

- 30 Según la cantidad de radiactividad, se calcularon las actividades de cinasa en los sistemas a los que se les añadieron los inhibidores de diferentes concentraciones, para obtener los efectos inhibidores de los compuestos de diferentes concentraciones sobre la actividad de cinasa; y se realizó el ajuste con Graphpad Prism para obtener los valores de CI_{50} inhibidora de los compuestos.

Las actividades bioquímicas de los compuestos de la presente invención se midieron mediante la prueba anteriormente mencionada, y los valores de CI_{50} obtenidos se muestran en la tabla 1.

35

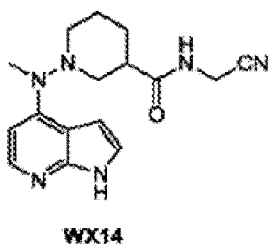
Tabla 1

Compuesto	CI_{50} de cinasa (nM)			
	JAK 1	JAK2	JAK3	TYK2
Ejemplo 1	0,29	2,26	2,70	3,28
Ejemplo 2	0,15	3,69	3,10	1,49
Ejemplo 3	0,41	11,6	8,69	9,93
Ejemplo 4	34,3	522	224	-
Ejemplo 5	1,19	54,8	15,9	34,7
Ejemplo 6	1,06	44,6	21,7	-
Ejemplo 7	0,39	1,32	0,71	1,98
Ejemplo 8	2,03	46,5	8,67	-
Ejemplo 9	0,66	42,5	7,85	-
Ejemplo 10	51,9	-	-	-
Ejemplo 11	11,7	211	15,5	-
Ejemplo 12	1,10	16,7	5,97	19,0
Ejemplo 14	78,3	-	-	-
Ejemplo 16	1,15	41,2	9,0	-
Ejemplo 19	24,0	353	21,4	-
Ejemplo 22	35,9	137	103	-
Ejemplo 23	0,64	18,8	6,54	-

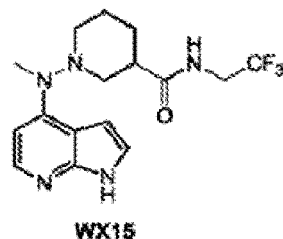
WX14 del documento WO2016116025	19,7	126	68,9	-
WX15 del documento WO2016116025	17,3	297	104	-
Tofacitinib	1,06	2,61	0,66	-
Nota: "-" representa no sometido a prueba.				

Los compuestos WX14 y WX15 se preparan con referencia a los métodos del ejemplo 12 y del ejemplo 13 de la patente WO2016116025A1, que tienen las siguientes estructuras:

Ejemplo 12



Ejemplo 13



Conclusión: los compuestos del ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo 7, el ejemplo 9 y el ejemplo 23 de la presente invención tienen una mayor actividad en la inhibición de la cinasa JAK1 que el control positivo de fármaco tofacitinib, y la mayoría de los compuestos tienen una selectividad más fuerte en la inhibición de la cinasa JAK1 que en la inhibición de las cinasas JAK2 y JAK3, teniendo de ese modo una mejor expectativa en cuanto a seguridad. Los compuestos de la presente invención también tienen una notable actividad inhibidora contra TYK2, con una actividad antiinflamatoria correspondiente.

Ejemplo 25

Prueba de microsoma hepático

En un sistema de incubación con un volumen total de 250 μ l, se formuló una disolución de incubación de microsomas hepáticos humanos que contenían proteína 0,5 mg/ml con un tampón PBS 50 mmol/l (pH=7,4). Antes de iniciar la incubación, se mezclaron 2,5 μ l de un compuesto 100 μ mol/l que va a someterse a prueba con 197,5 μ l del tampón de incubación anterior, se incubaron previamente durante 5 min en un baño de agua a 37 °C, y luego se les añadieron 50 μ l de una disolución de coenzima II reductora (5 mmol/l) que se incubó previamente del mismo modo durante 5 min para iniciar una reacción (en el sistema de reacción, el contenido de proteína de microsomas hepáticos de diversas especies era de 0,5 g/l, y la concentración final del compuesto que va a someterse a prueba era de 1 μ mol/l), se incubaron en un baño de agua a 37 °C con agitación, y se sacaron a los 0, 5, 15, 30 y 60 min, respectivamente. Se añadieron inmediatamente 600 μ l de una disolución en metanol de patrones internos positivos y negativos mixtos con los patrones internos terfenadina (patrón interno de iones positivos, 25 ng/ml) y tolbutamida (patrón interno de iones negativos, 50 ng/ml) para terminar la reacción. Se agitó la disolución de incubación después de la terminación durante 2 min y se centrifugó (4 °C, 16000 rpm) durante 10 min, y se tomó el sobrenadante para la detección por CL-EM/EM para analizar cuantitativamente la cantidad restante del fármaco parental (DMSO=0,1 %).

La concentración del compuesto a una incubación de 0 min se consideró como el 100 %, y las concentraciones a otros puntos de tiempo de incubación se convirtieron en los porcentajes restantes. El logaritmo natural del porcentaje restante en cada punto de tiempo se sometió a regresión lineal frente al tiempo de incubación, y se calculó la pendiente k. Según la fórmula $T_{1/2} = -0,693/k$, se calculó la semivida *in vitro*. Aclaramiento en microsomas hepáticos (CLint (μ l/min/mg de proteína)=Ln (2)*1000/ $T_{1/2}$ (min/conc. de proteína (mg/ml)).

Tabla 2

Resultados de estabilidad metabólica de la sustancia de prueba en microsomas hepáticos humanos			
N.º de sustancia de prueba	% restante (60 min)	$T_{1/2}$ (min)	CLint (μ l/min/mg de proteína)
Ejemplo 1	59,0	81,5	17,0
Ejemplo 2	91,9	330,1	4,2
Tofacitinib	80,7	198,0	7,0

Conclusión: los compuestos del ejemplo 1 y el ejemplo 2 de la presente invención tienen una excelente actividad metabólica en el hígado; y en particular, el compuesto del ejemplo 2 es significativamente superior al fármaco

positivo tofacitinib en cuanto a la semivida metabólica en microsomas hepáticos y, por tanto, tiene una mejor estabilidad metabólica *in vivo*.

Ejemplo 26

Prueba de eficacia en modelo de ratón de colitis ulcerosa inducida por DSS

Se agruparon aleatoriamente ratones de 6-7 semanas de edad, 6 ratones por grupo. A los ratones en un grupo de control negativo se les proporcionó a voluntad agua purificada, y a los ratones en los demás grupos se les proporcionó a voluntad una disolución al 2 % de dextrano-sulfato de sodio (DSS), durante 7 días consecutivos. Durante el modelado, se administró el medicamento según los grupos, una vez al día durante 7 días (los grupos de tratamiento y los números de ratones pueden ajustarse según la situación específica). En el plazo de 8-10 días siguientes, se reemplazó el agua que contenía DSS por agua purificada, proporcionada a voluntad a los ratones. La administración normal continuó durante 3 días.

Desde el primer día de administración, se observaron respectivamente las condiciones generales tales como el estado mental, el consumo de comida, el consumo de agua y las actividades de los ratones cada día, se pesaron los ratones cada día, y se recogieron heces de animales, se evaluaron en cuanto a sus rasgos y se sometieron a la prueba de sangre oculta en heces. Se evaluó exhaustivamente el índice de actividad de enfermedad (DAI) de los animales experimentales en el plazo de 1-10 días.

Tabla 3. Patrones de puntuación de DAI

Pérdida de peso (%)	Rasgo de heces *	Sangre oculta en heces/heces voluminosas sanguinolentas	Puntuación
0	normal	normal	0
1-5			1
>5-10	sueitas	sangre oculta en heces positiva	2
>10-15			3
>15	heces delgadas	heces voluminosas sanguinolentas	4

* Heces normales: heces formadas; heces sueltas: heces gruesas y semiformadas que no se adhieren al ano; heces delgadas: heces acuosas que pueden adherirse al ano

La puntuación se realizó según los patrones anteriormente mencionados. El índice de actividad de enfermedad (DAI) de cada ratón se obtuvo sumando las puntuaciones de pérdida de peso, rasgo de heces y condición de sangre oculta en heces, para evaluar la actividad de enfermedad. $DAI = (puntuación\ de\ pérdida\ de\ peso + puntuación\ de\ rasgo\ de\ heces + puntuación\ de\ heces\ sanguinolentas)/3$, que oscila entre 0 y 4.

Los datos experimentales se procesaron estadísticamente, y todos los datos se expresaron como media $\pm$ DE o media $\pm$ EEM. Se usó el software SPSS13.0 para el análisis estadístico, y las diferencias entre los grupos se compararon con la prueba de la t (misma varianza) o la prueba de la t' (varianza distinta). Suponiendo que $\alpha=0,05$, entonces $P<0,05$ indica que la diferencia es estadísticamente significativa.

Resultados de puntuación de DAI: los compuestos del ejemplo 1 (para el grupo de 5 mg/kg, la puntuación de DAI el día 8 es de 2,8; para el grupo de 15 mg/kg, la puntuación de DAI el día 8 es de 2) y del ejemplo 2 (para el grupo de 5 mg/kg, la puntuación de DAI el día 8 es de 1,5) muestran una clara eficacia en el modelo de ratón de DSS, y son más fuertes en cuanto a eficacia en comparación con los fármacos positivos mesalazina (SASA) (para el grupo de 100 mg/kg, la puntuación de DAI el día 8 es de 3,5) y tofacitinib (para el grupo de 5 mg/kg, la puntuación de DAI el día 8 es de 3,5).

Conclusión: los compuestos del ejemplo 1 y el ejemplo 2 de la presente invención, incluso a una dosis relativamente baja, muestran un efecto significativo en la inhibición de enteritis inducida por DSS en ratones, y tienen una potencia más fuerte que el fármaco de control positivo tofacitinib a la misma dosis.

Ejemplo 27

Prueba de evaluación de la actividad terapéutica en modelo de rata de enfermedad de Crohn inducida por DNBS (ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico)

Se alimentaron de manera adaptativa ratas Wistar macho de 4-5 semanas de edad durante 5 días, y dos días antes del experimento, se dividieron aleatoriamente en 6 grupos:

Grupo de control de blanco: G1 (normal), se seleccionaron 4 ratas normales y sólo se les administró etanol al

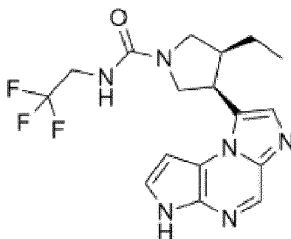
30 %, 10 ml/kg.

Se inyectaron 0,5 ml de DNBS 50 mg/ml (DNBS disuelto en etanol al 30 %) en el colon de las ratas para inducir enteritis en las ratas, para 40 ratas en total. Se seleccionaron ocho de ellas como grupo de modelo G2 (modelo), y se administraron a las 32 ratas restantes.

Grupo de administración: a las ratas con enteritis inducida por DNBS se les administró ABT494 y el compuesto del ejemplo 2, respectivamente, y se dividieron en los grupos G3-G6, 8 ratas/grupo. G3: ABT494, 10 mg/kg-QD (*quaque die*, cada día); G4: ejemplo 2, 0,3 mg/kg-BID (*bis in die*, dos veces al día); G5: ejemplo 2, 1 mg/kg-BID; y G6: ejemplo 2, 3 mg/kg-BID.

Las ratas se mantuvieron en ayunas, pero se alimentaron con agua, durante 48 horas, y se usó una disolución de sales de glucosa al 5 % (10 ml/kg) como complemento energético para los animales experimentales durante el periodo de ayuno, una vez al día. El día del modelado experimental, se anestesiaron las ratas en ayunas con Choutet (25 mg/kg), y luego se inyectaron 0,5 ml de DNBS 50 mg/ml desde el ano hasta el ángulo cólico izquierdo de la rata (aproximadamente 8 cm hasta el ano) para inducir la enteritis en las ratas. Todas las ratas se mantuvieron en una posición con la cabeza hacia abajo durante 15 min hasta que se despertaron, para prevenir el reflujo de DNBS. Desde el día del modelado experimental, se administró medicamento durante 7 días.

El fármaco positivo ABT494 se adquirió de Nanjing Xinmeihe Pharmaceutical Technology Co., Ltd. (n.º de lote: NNES190329), que tiene la siguiente estructura:



Después del modelado de DNBS, se midieron y registraron los pesos de los animales cada día, se observaron las actividades diarias de los animales y se registraron las anomalías. Durante el experimento, se puntuó el estado de las heces de las ratas cada día. El día 7, se anestesiaron las ratas con isoflurano (al 3-5 %), se extrajo sangre a partir de la órbita, y se separó el suero y se almacenó a -80 °C. Todos los animales se sacrificaron mediante luxación cervical después de la asfixia por inhalación excesiva de CO₂. Se cortó el abdomen, se extrajeron el colon y el recto y se disecaron longitudinalmente, y se puntuó el rasgo de heces en el colon y el recto. Se enjuagaron exhaustivamente el colon y el recto con PBS helada y luego se observó la superficie de úlcera. Se registraron la longitud y el peso y el área de úlcera del colon, se calculó la razón peso-longitud (razón peso de colon (g)/longitud (cm) x 100), y se tomó una imagen global. Todo el tejido intestinal se dividió longitudinalmente en dos partes, en la que una parte se fijó con PEA neutro al 4 % y se incrustó con parafina, y la muestra de colon restante se crioconservó a -80 °C.

Se usaron Excel y el software Graphpad para el análisis estadístico, y los resultados se expresaron como media ± DE. Se usó la prueba de la T bilateral para la comparación entre grupos. **p*<0,05 indica que hay una diferencia estadística significativa entre el grupo de tratamiento con fármaco y el grupo de modelo, ***p*<0,01 indica que hay una diferencia estadística muy significativa entre el grupo de tratamiento con fármaco y el grupo de modelo, #*p*<0,05 indica que hay una diferencia estadística significativa entre el grupo de modelo y el grupo normal, y ##*p*<0,01 indica que hay una diferencia estadística muy significativa entre el grupo de modelo y el grupo normal.

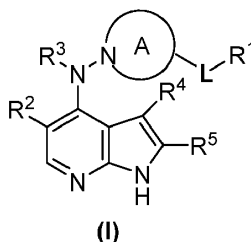
Los resultados de la influencia de los compuestos sobre la razón peso-longitud de colon en el modelo de enfermedad de Crohn inducida por DNBS de rata se muestran en la figura 25, y las imágenes de colon se muestran en las figuras 27-33, en las que las razones de peso-longitud de colon de los grupos de tratamiento con fármaco G3: ABT494 10 mg/kg-QD, G4: ejemplo 2 0,3 mg/kg-BID, G5: ejemplo 2 1 mg/kg-BID y G6: ejemplo 2 3 mg/kg-BID son de 13,4±5,2, 10,5±3,9, 10,0±1,9 y 10,5±2,0, respectivamente, que son todas más bajas que la razón de peso-longitud de colon (14,6±5,1) del grupo de modelo G2, y la comparación entre el grupo G5 (ejemplo 2 1 mg/kg-BID) y el grupo de modelo G2 muestra una diferencia significativa (**p*<0,05).

La influencia de los compuestos sobre el área de úlcera de colon en el modelo de enfermedad de Crohn inducida por DNBS de rata se muestra en la figura 26, en la que las áreas de úlcera de colon de rata de los grupos de tratamiento con fármaco G3: ABT494 10 mg/kg-QD, G4: ejemplo 2 0,3 mg/kg-BID, G5: ejemplo 2 1 mg/kg-BID y G6: ejemplo 2 3 mg/kg-BID son de 1,37±1,72, 0,83±1,00, 0,65±1,05 y 0,76±1,21, respectivamente, que son todas más bajas que el área de úlcera de colon de rata (1,54±2,00) del grupo de modelo G2.

Conclusión: el compuesto del ejemplo 2 de la presente invención, incluso a una dosis relativamente baja, muestra un efecto significativo en la inhibición de enteritis inducida por DNBS de las ratas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) y un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros;

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, alquilo Ci-Cs opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R² se selecciona de ciano, -C=ONR⁶R⁷, -C=ONR⁶NR⁷R⁸, -C=ONHOR⁶, -S(O)ₘR⁸, -S(O)ₘ-NHR⁸ o -C=OOR⁶;

L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -NR⁶C=ONR¹⁰-, -C=ONR¹⁰-, -C=ONR⁶O-, -C=ONR⁶NR¹⁰-, -NR⁶S(O)ₘ-, -S(O)ₘNR⁶-, -NR⁶S(O)ₘNR⁷-, -S(O)ₘ-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

R³ se selecciona de H, alquilo Ci-Cs opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ o -C=OR⁶;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo Ci-Cs opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo Ci-Cs opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, sulfhidrilo, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -(CH₂)ₙC=OOR⁸, -OC=OR⁸, -C=OR⁸, -C=ONR⁸R⁹, -NHC=OR⁸, -NR⁸R⁹, -OC=ONR⁸R⁹, -NHC=ONR⁸R⁹, -S(O)ₘR⁸, -S(O)ₘ-NHR⁸, -NHC=OOR⁸ o -NHS(O)ₘR⁸;

m se selecciona de 1 ó 2;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4 ó 5;

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈; y

los grupos sustituyentes en los R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, sulfhidrilo, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -NR⁶C=ONR¹⁰-, -C=ONR¹⁰-, -C=ONR⁶O-, -C=ONR⁶NR¹⁰-, -NR⁶S(O)ₘ-, -S(O)ₘNR⁶-, -NR⁶S(O)ₘNR⁷-, -S(O)ₘ-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ o -C=OR⁶;

5

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

10

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -C=ONR⁸R⁹, -NHC=OR⁸, -NR⁸R⁹, -OC=ONR⁸R⁹, -NHC=ONR⁸R⁹, -S(O)_mR⁸, -S(O)_m-NHR⁸, -NHC=OOR⁸ o -NHS(O)_mR⁸;

15

m se selecciona de 1 ó 2;

20

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈; y

los grupos sustituyentes en los R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈.

25

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

el anillo A se selecciona de heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

30

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

35

L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -NR⁶C=ONR¹⁰-, -C=ONR¹⁰-, -C=ONR⁶O-, -C=ONR⁶NR¹⁰-, -NR⁶S(O)_m-, -S(O)_mNR⁶-, -NR⁶S(O)_mNR⁷-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

40

R³ se selecciona de H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

45

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

50

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -C=ONR⁸R⁹, -NHC=OR⁸, -NR⁸R⁹, -OC=ONR⁸R⁹, -NHC=ONR⁸R⁹, -S(O)_mR⁸, -S(O)_m-NHR⁸, -NHC=OOR⁸ o -NHS(O)_mR⁸;

55

m se selecciona de 1 ó 2;

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈; y

60

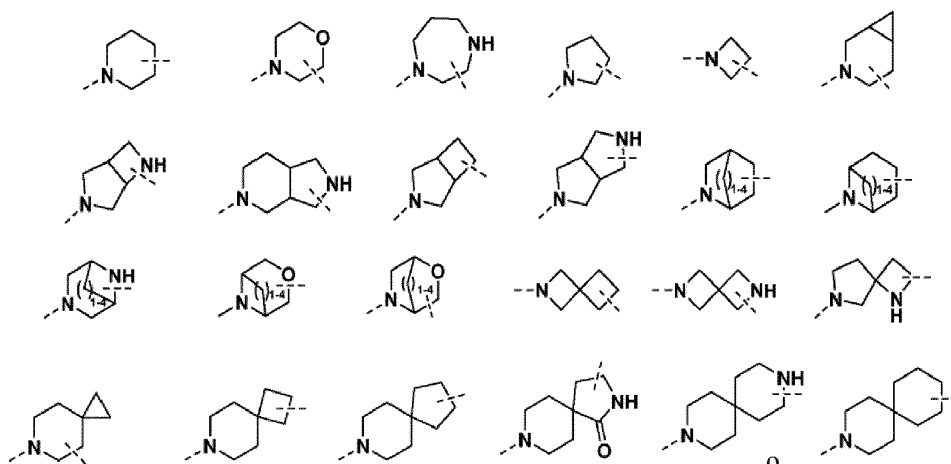
los grupos sustituyentes en los R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈.

65

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que

el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:

5



10

R^1 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

15 R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

L se selecciona de amino, $-NR^6C=O-$, $-NR^6C=ONR^{10}-$, $-C=ONR^{10}-$, $-C=ONR^6O-$, $-C=ONR^6NR^{10}-$, $-NR^6S(O)_m-$, $-S(O)_mNR^6-$, $-NR^6S(O)_mNR^7-$, $-S(O)_m-$, $-C=O-$ o $-C=OO-$;

20 o L está ausente;

R^3 se selecciona de H o metilo;

25 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 ;

30 o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido;

35 en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-C=ONR^8R^9$, $-NHC=OR^8$, $-NR^8R^9$, $-OC=ONR^8R^9$, $-NHC=ONR^8R^9$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_m-NHR^8$, $-NHC=OOR^8$ o $-NHS(O)_mR^8$;

m se selecciona de 1 ó 2;

40 R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 ; y

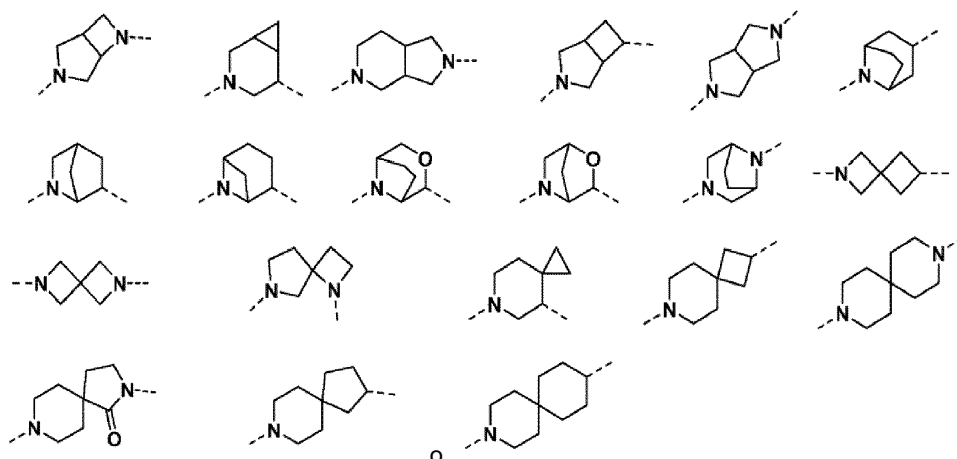
45 los grupos sustituyentes en los R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 .

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:

50

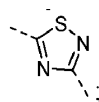




5

10

R^1 se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o



15

R^2 se selecciona de ciano o $-C=ONR^6R^7$;

L

se selecciona de amino, $-NR^6C=O-$, $-NR^6C=ONR^{10}-$, $-C=ONR^{10}-$, $-C=ONR^6O-$, $-C=ONR^6NR^{10}-$, $-NR^6S(O)_m-$, $-S(O)_mNR^6-$, $-NR^6S(O)_mNR^7-$, $-S(O)_m-$, $-C=O-$ o $-C=OO-$;

o L está ausente;

20

R^3 se selecciona de H o metilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, halógeno o ciano;

25

R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 ;

o, R^{10} tomado con N y R^1 al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido; y

30

m se selecciona de 1 ó 2,

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R^1 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 4-12 miembros, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

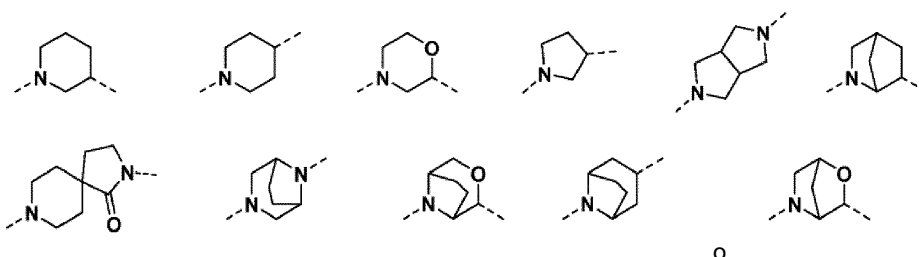
35

los grupos sustituyentes en los R^6 , R^7 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 .

40

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que

el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:

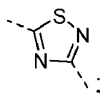


45

o

;

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o



5

R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

L se selecciona de amino, -NR⁶C=O-, -C=ONR¹⁰-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-;

10 o L está ausente;

R³ se selecciona de H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, deuterio, F, Cl o ciano;

15

R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈;

20

o, R¹⁰ tomado con N y R¹ al que se une pueden formar un heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido; y

m se selecciona de 1 ó 2,

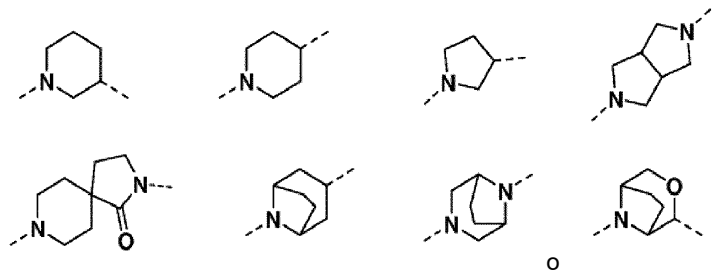
25

en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;

los grupos sustituyentes en los R⁶, R⁷ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano o amino.

30 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que

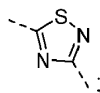
el anillo A se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:



35

R¹ se selecciona de H, hidroxilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo, propilo, ciclopropilo, terc-butilo, ciclobutilo o

40



R² se selecciona de ciano o -C=ONR⁶R⁷;

45 R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo o metilo deuterado;

L se selecciona de -C=ONR¹⁰-, -S(O)_m-, -C=O- o -C=OO-;

o L está ausente;

50

R³ se selecciona de H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H o deuterio;

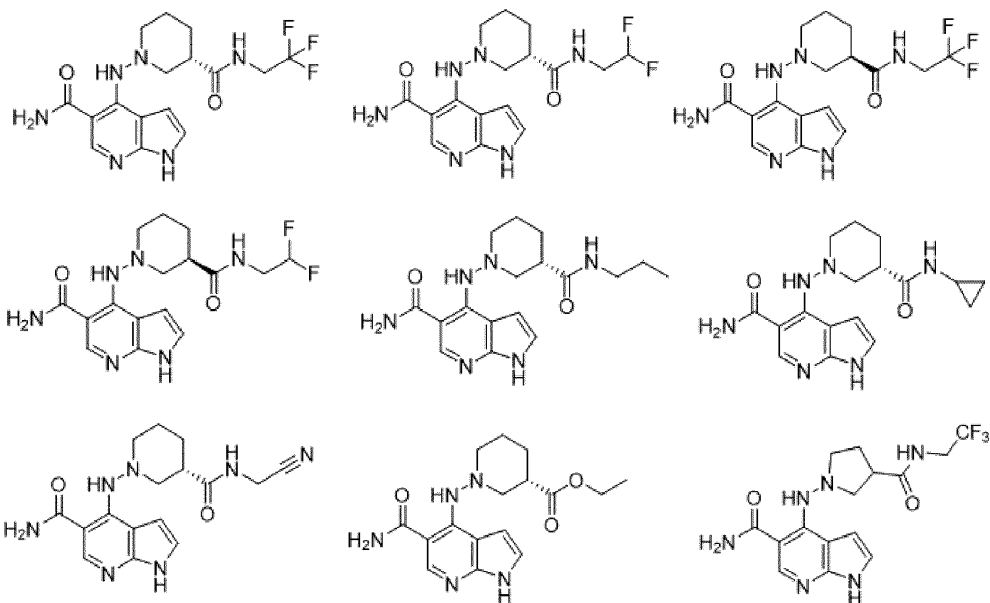
R¹⁰ es H; y

m se selecciona de 1 ó 2,

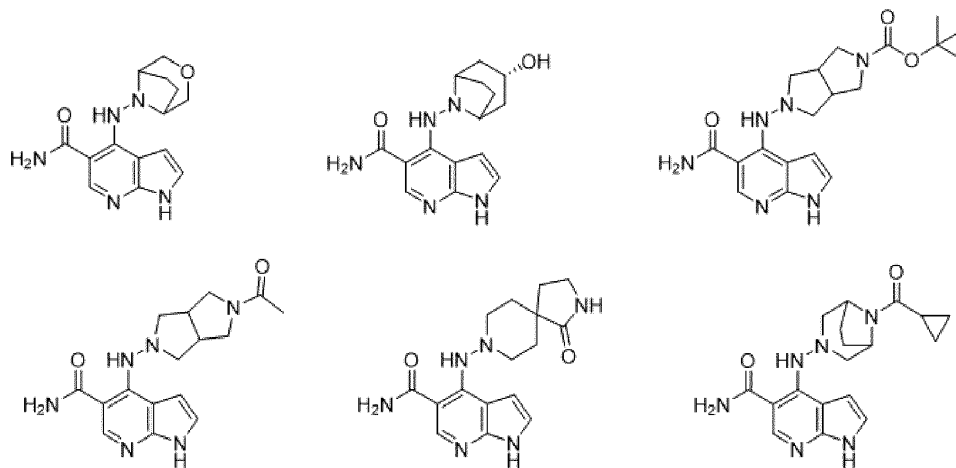
5 en el que los grupos sustituyentes en el anillo A y R¹ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de F, Cl, hidroxilo, ciano, amino, metilo o metoxilo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de los compuestos que tienen las siguientes estructuras:

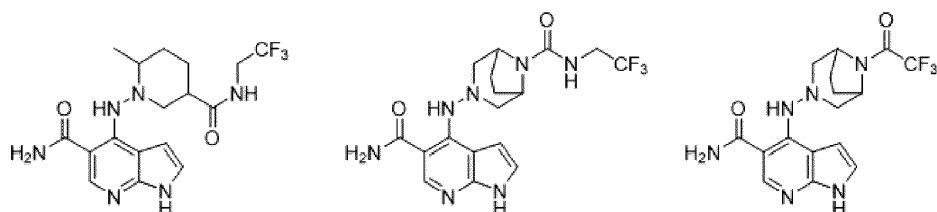
10

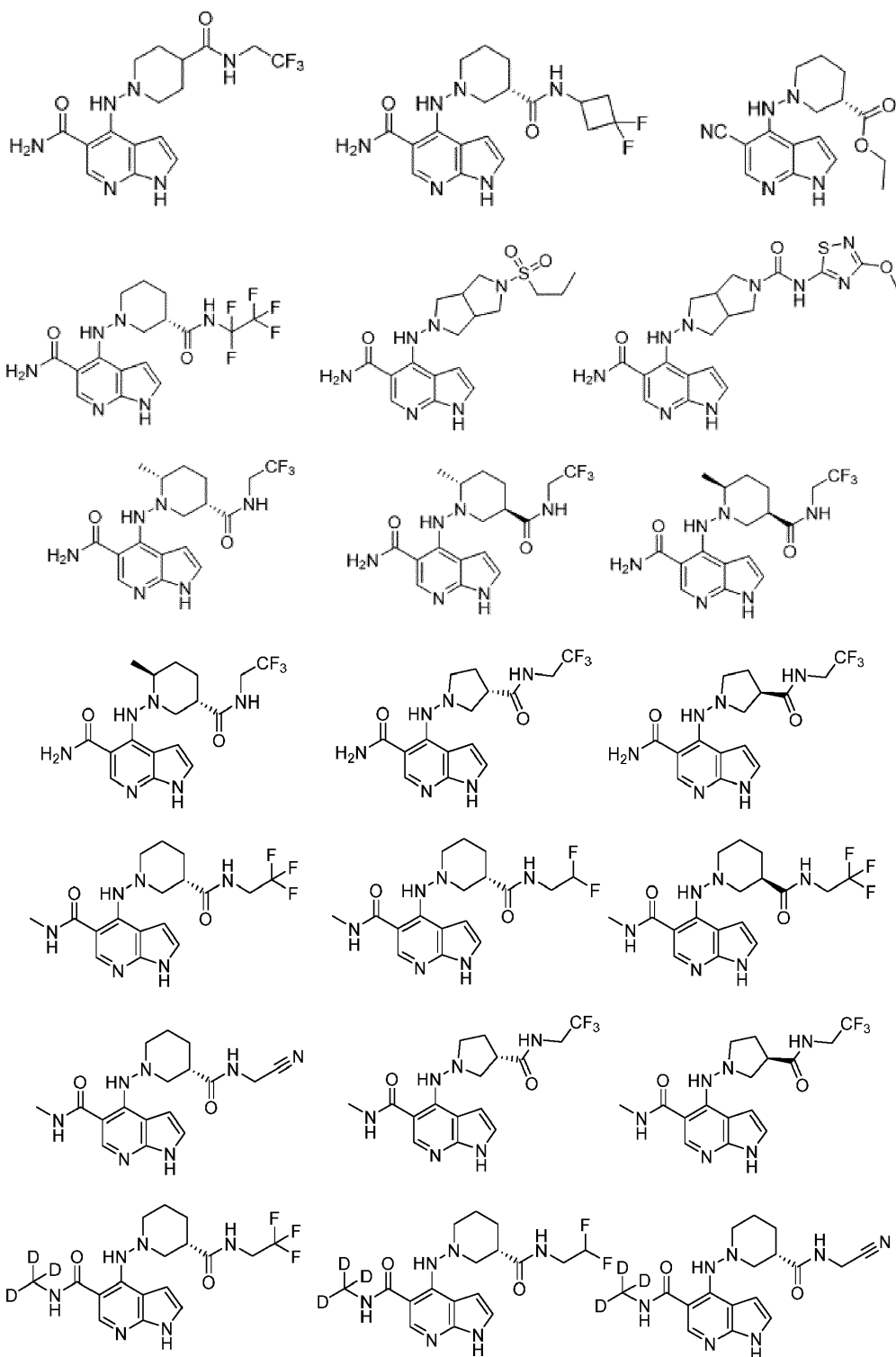


15

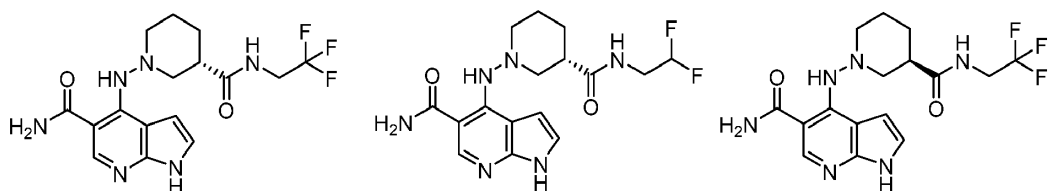


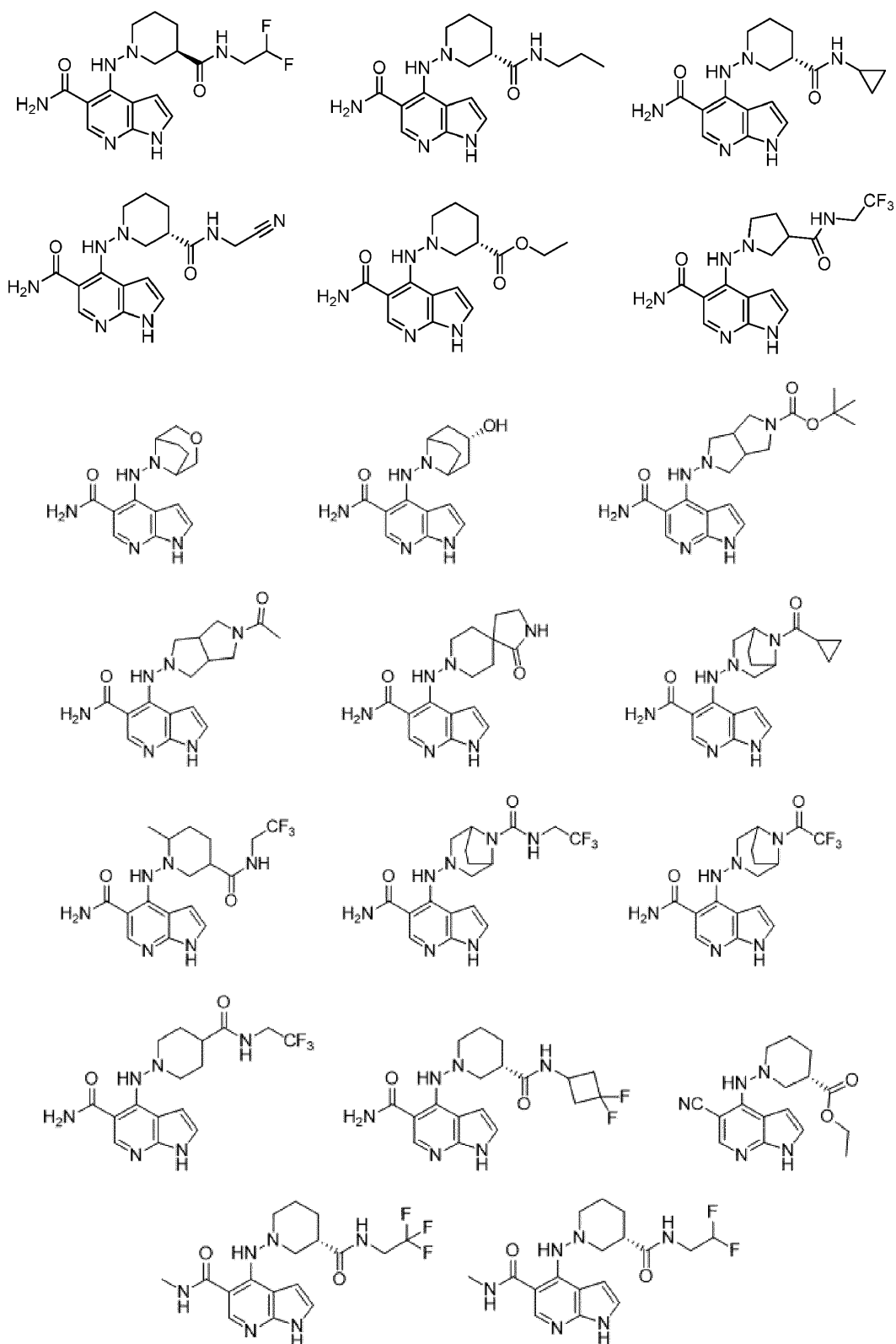
20





- 15 9. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de los compuestos que tienen las siguientes estructuras:





10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, seleccionada de cápsula, polvo, comprimido, gránulo, pastilla, inyección, jarabe, líquido oral, inhalatorio, pomada, supositorio o parche.

12. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de la composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la preparación un medicamento para prevenir o tratar enfermedades mediadas por la familia de cinasas Janus (JAK).

5

13. Uso según la reivindicación 12, en el que las enfermedades comprenden una enfermedad del sistema inmunitario, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad cutánea, una enfermedad alérgica, una enfermedad viral, diabetes mellitus tipo I y complicaciones diabéticas, enfermedad de Alzheimer, xeroftalmia, mielofibrosis, trombocitemia, policitemia, leucemia y cáncer, en el que la enfermedad del sistema inmunitario es rechazo de trasplante de órgano tal como rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra huésped; la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad autoinmunitaria de la tiroides; la enfermedad cutánea se selecciona de psoriasis, exantema, alopecia areata y dermatitis atópica; la enfermedad alérgica se selecciona de asma y rinitis; la enfermedad viral se selecciona de hepatitis B, hepatitis C, varicela y virus del herpes zóster; el cáncer se selecciona de tumor sólido, cáncer hemático y cáncer cutáneo, en el que el tumor sólido se selecciona de cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma y melanoma, el cáncer hemático se selecciona de linfoma y leucemia, y el cáncer cutáneo se selecciona de linfoma cutáneo de células T y linfoma cutáneo de células B.

10

15

20

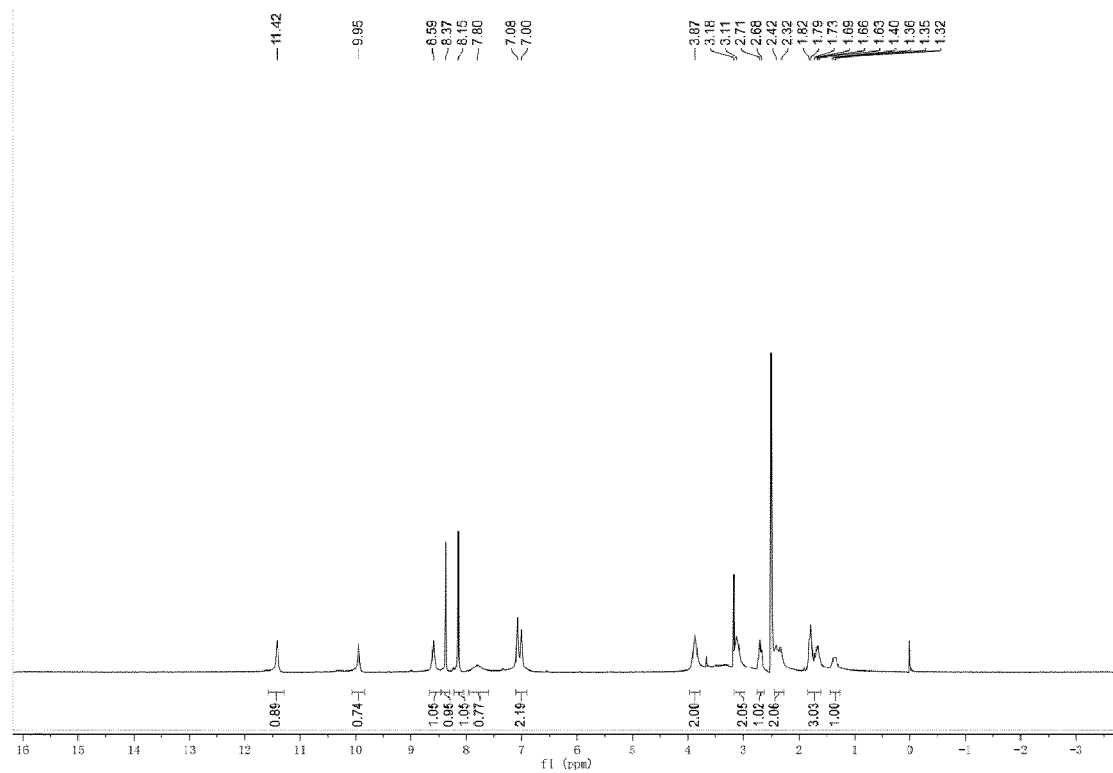


Fig. 1

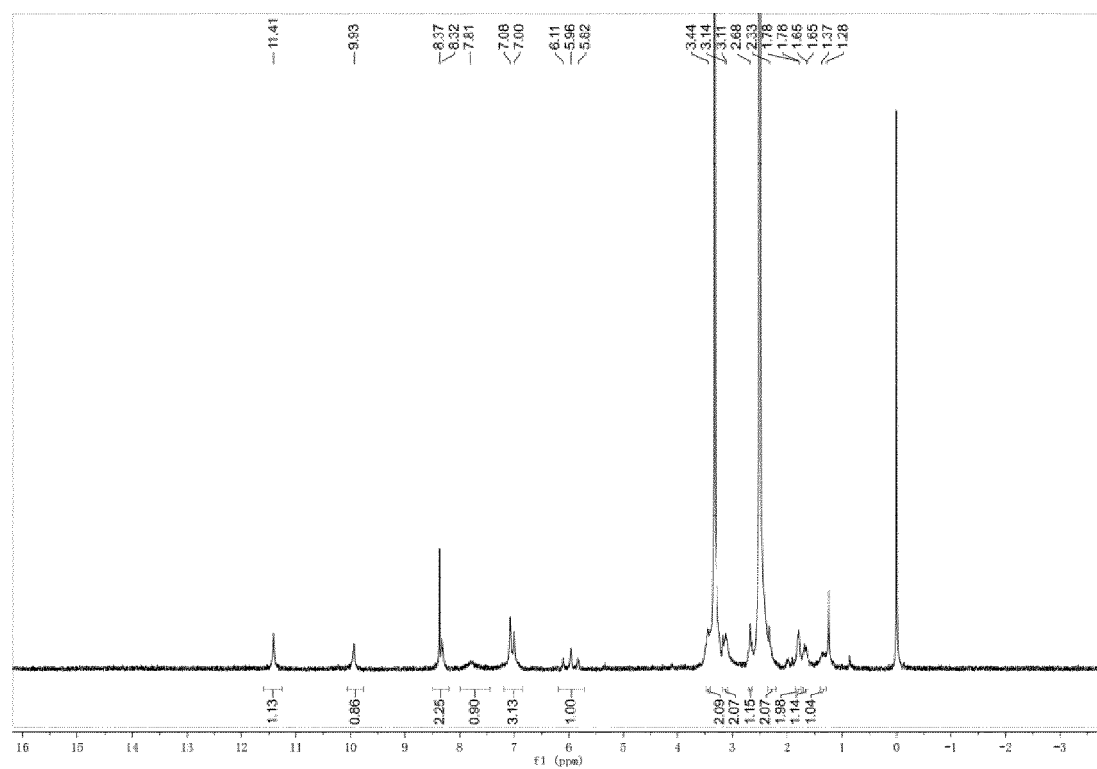


Fig. 2

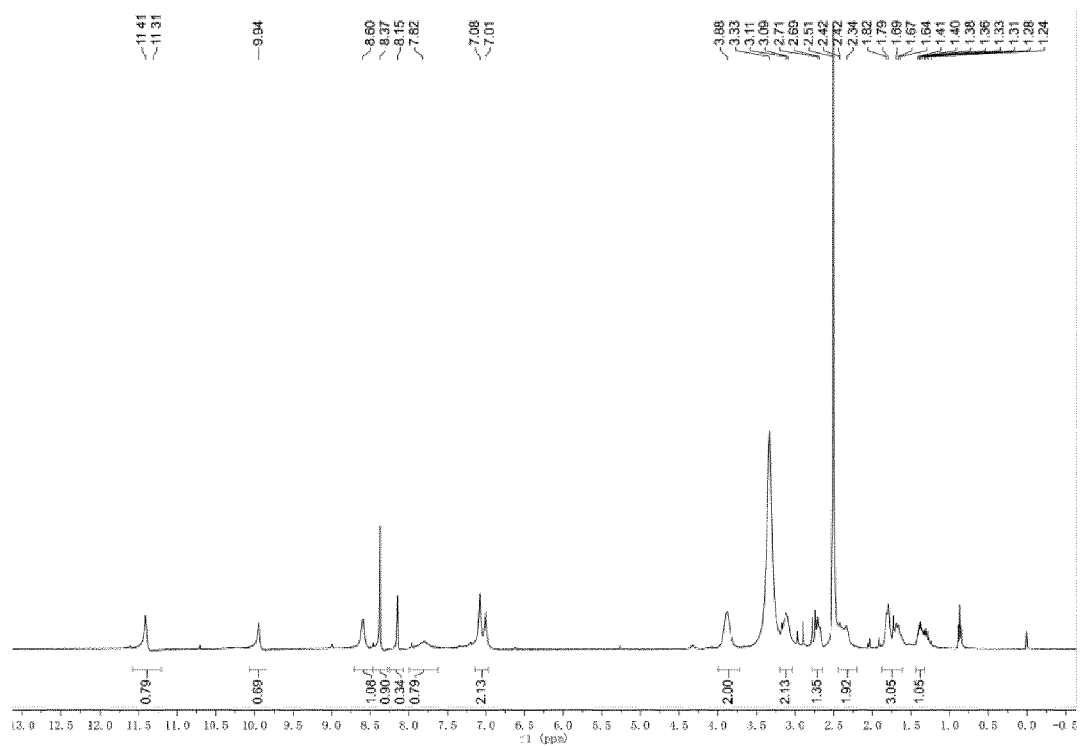


Fig. 3

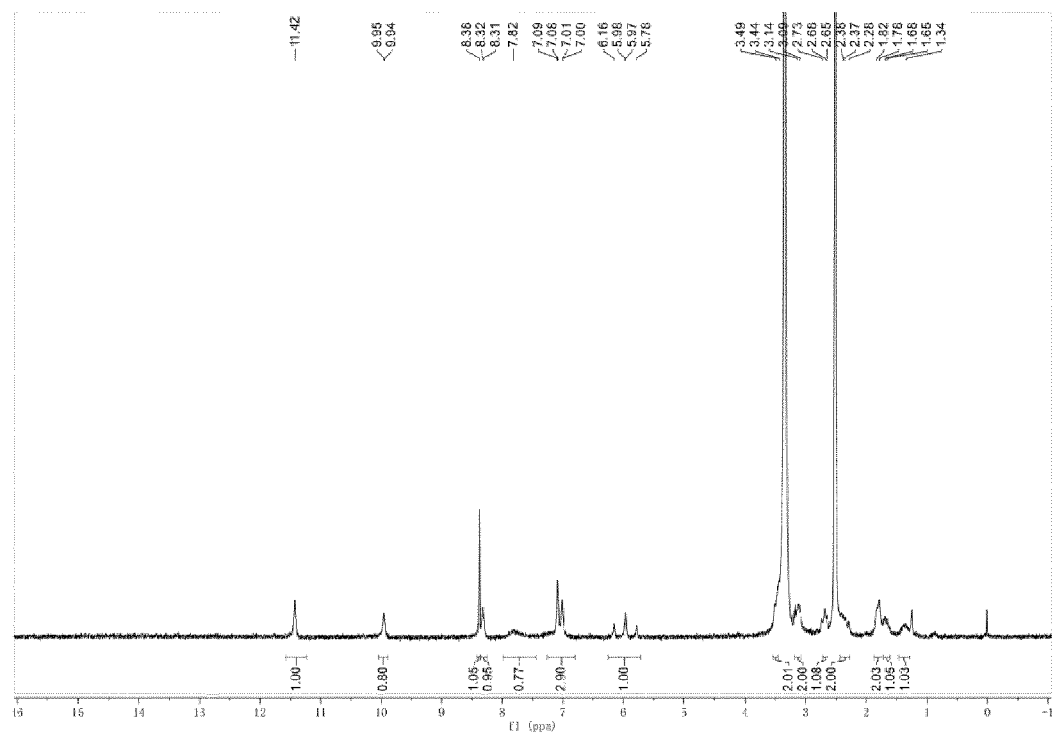


Fig. 4

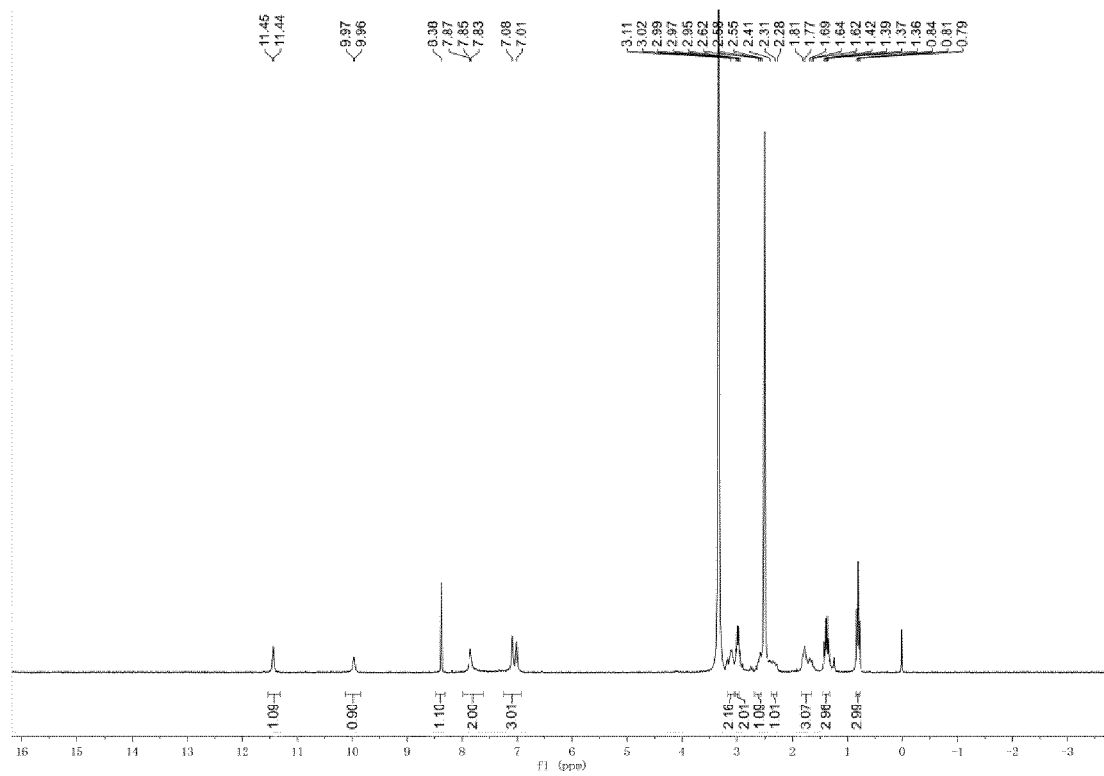


Fig. 5

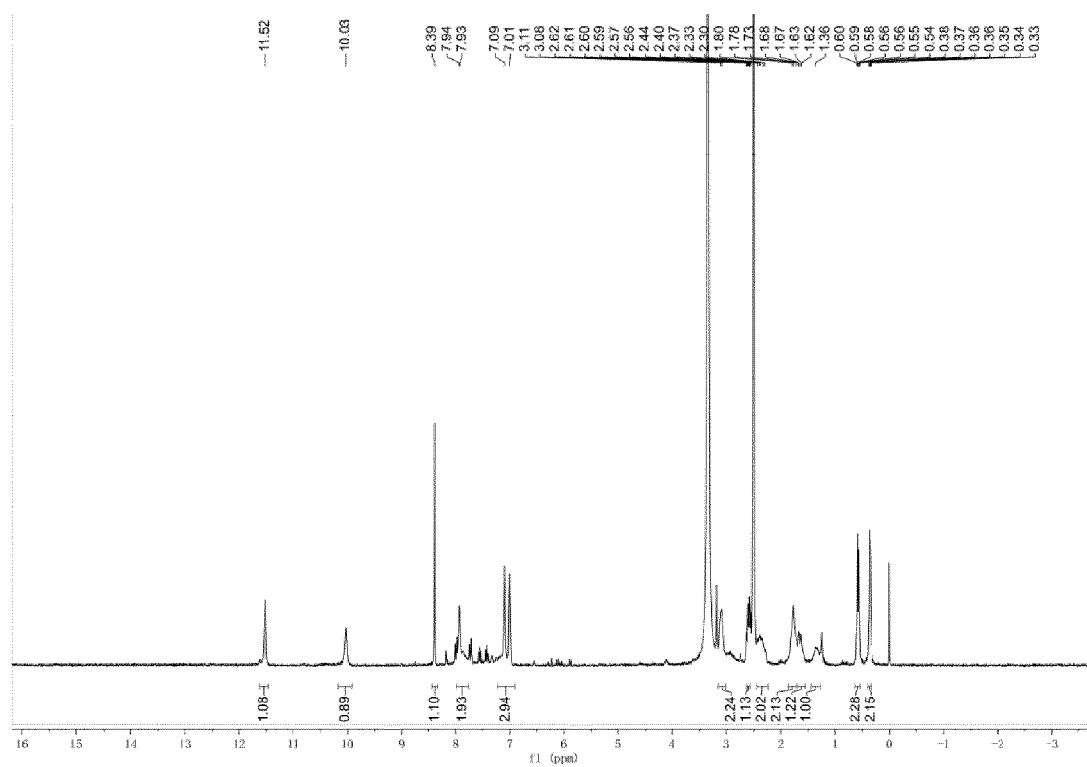


Fig. 6

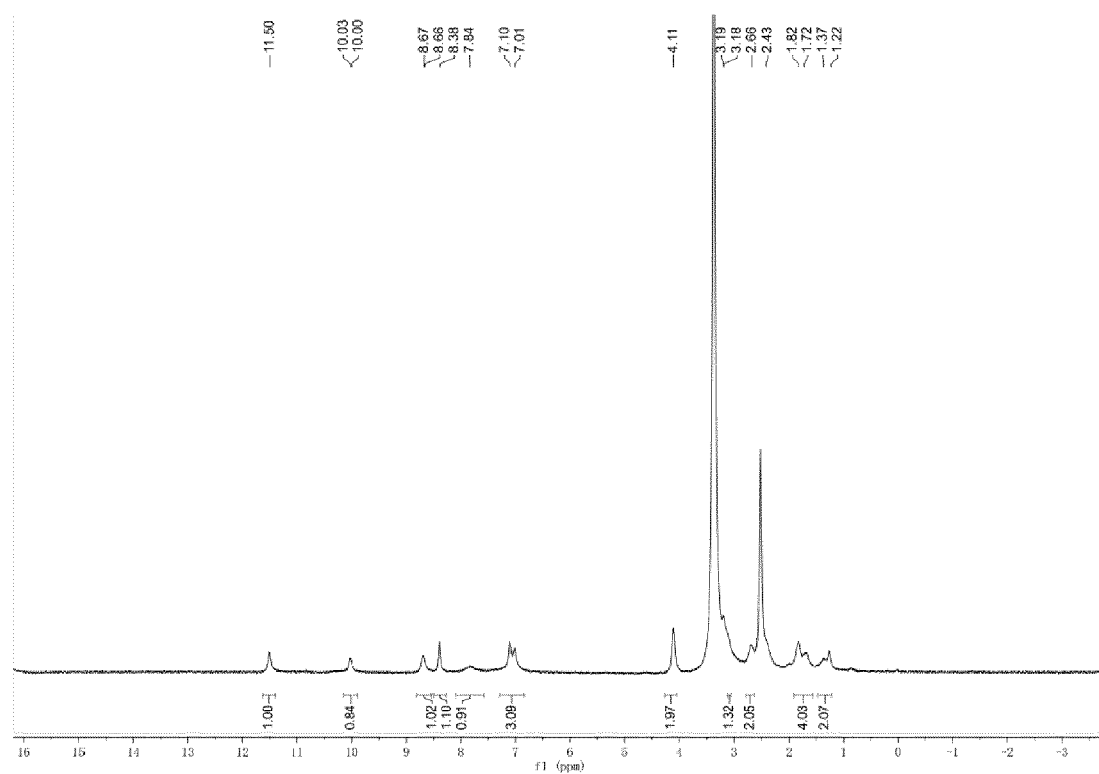


Fig. 7

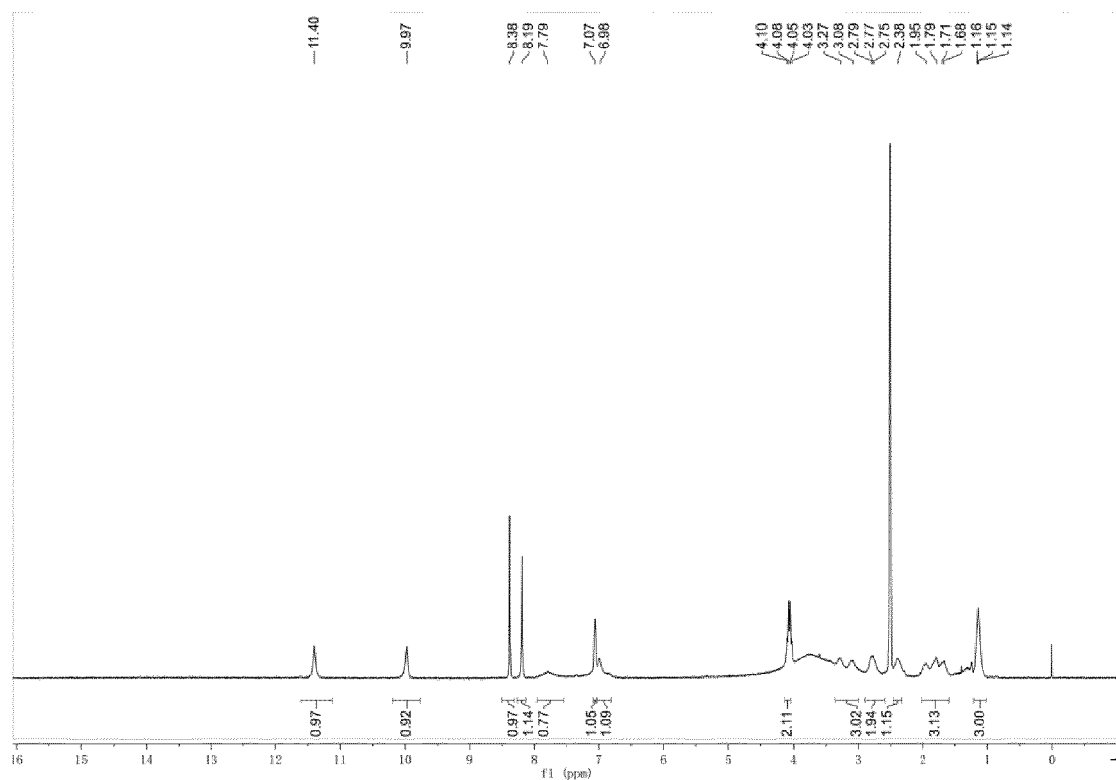


Fig. 8

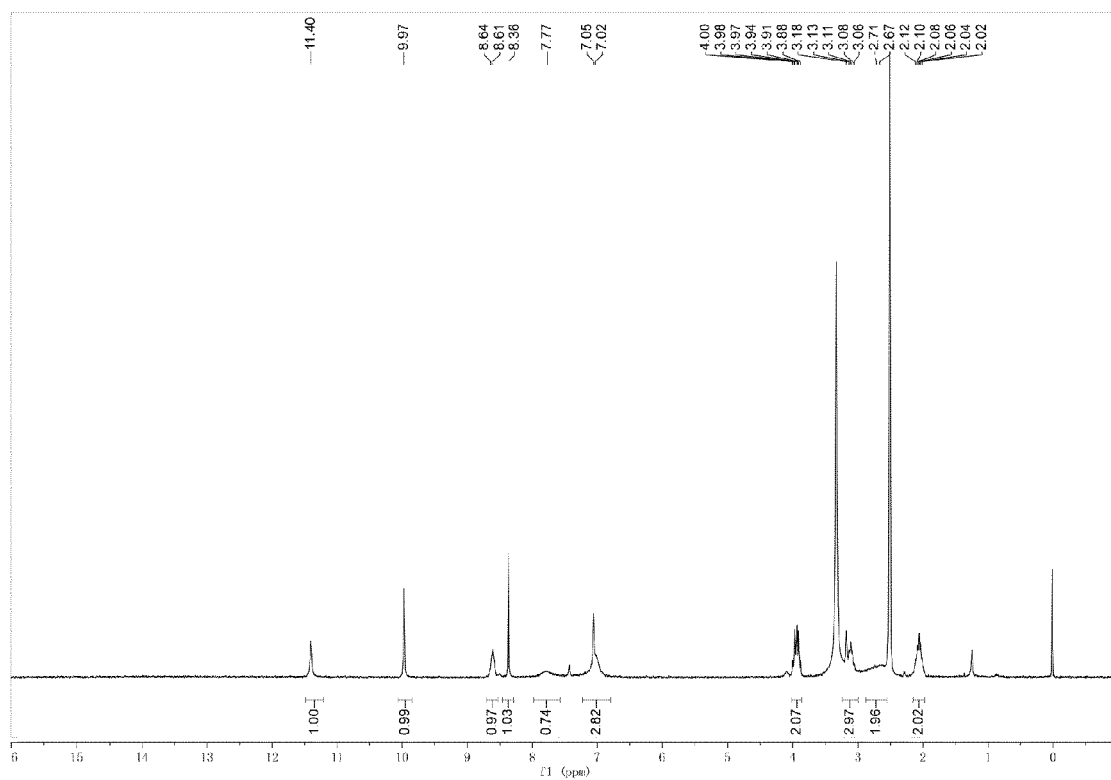


Fig. 9

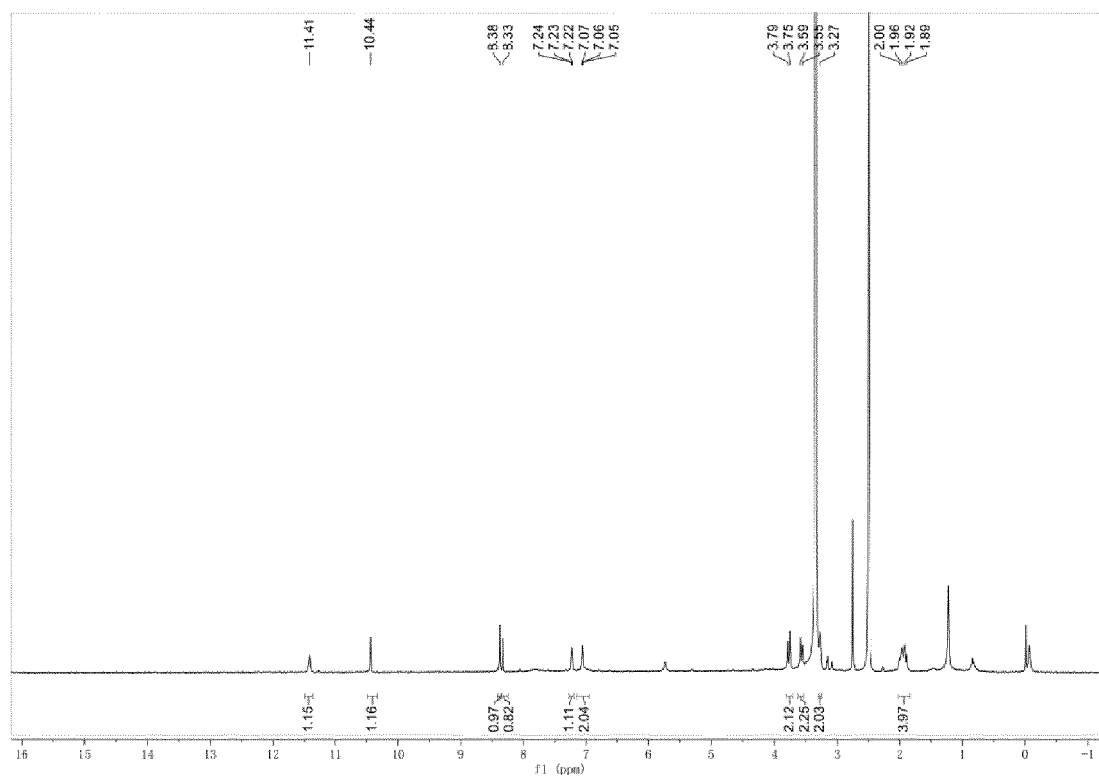


Fig. 10

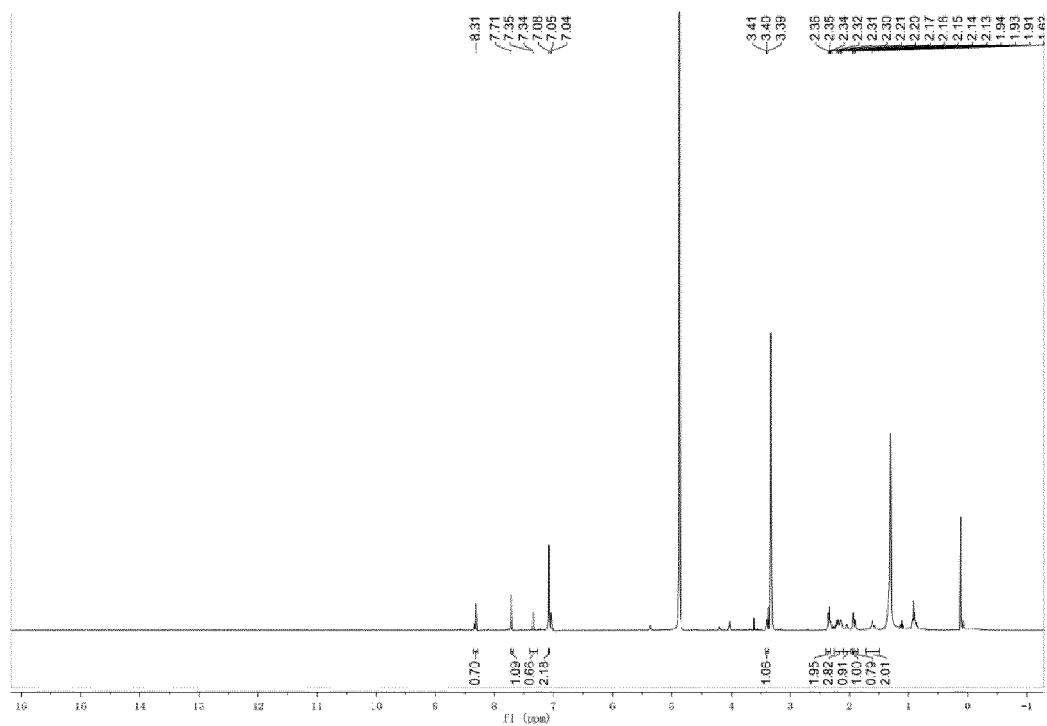


Fig. 11

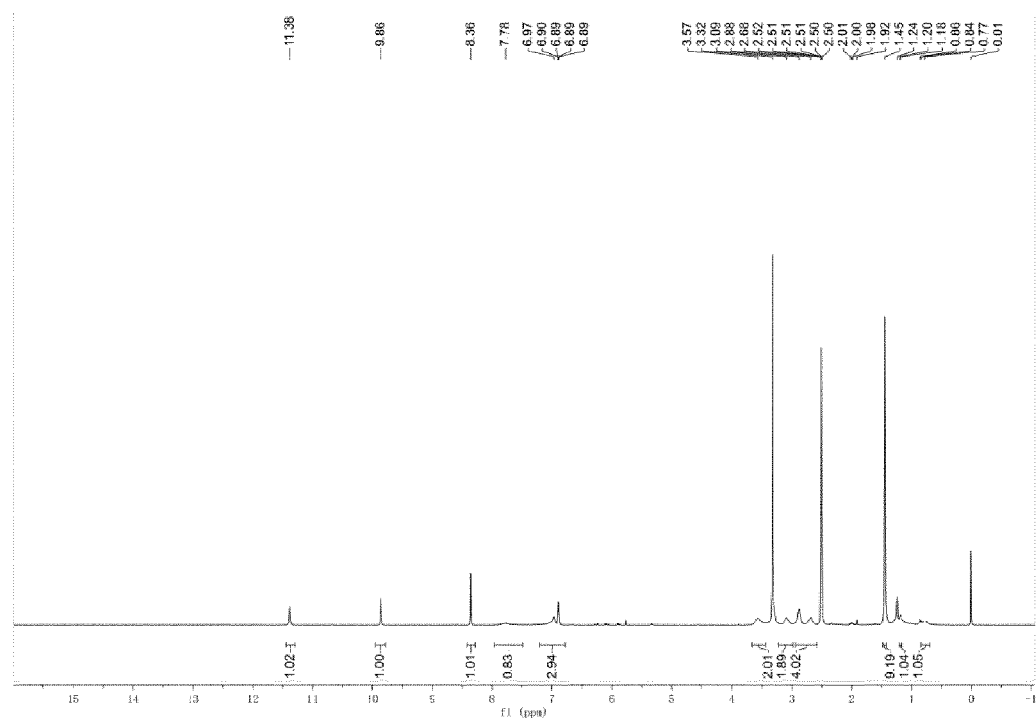


Fig. 12

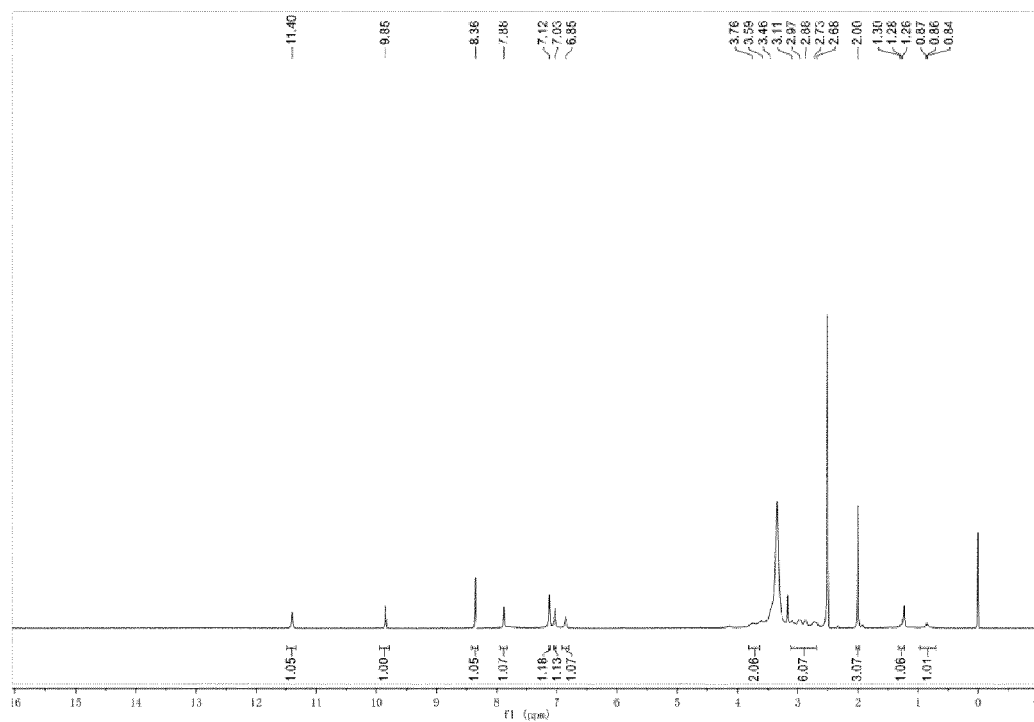


Fig. 13

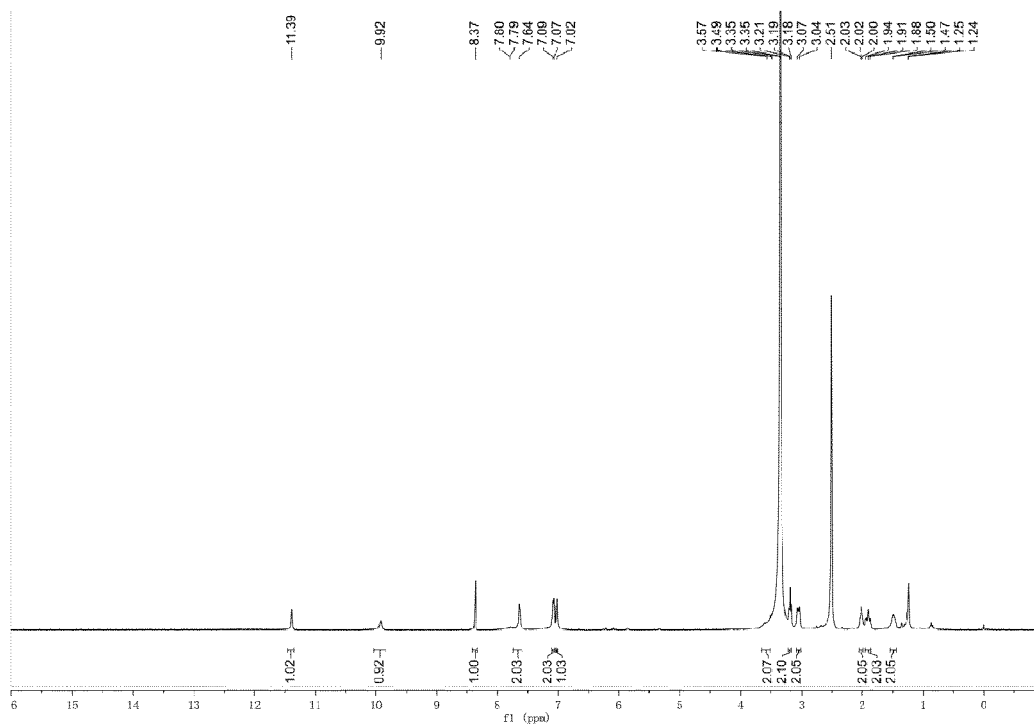


Fig. 14

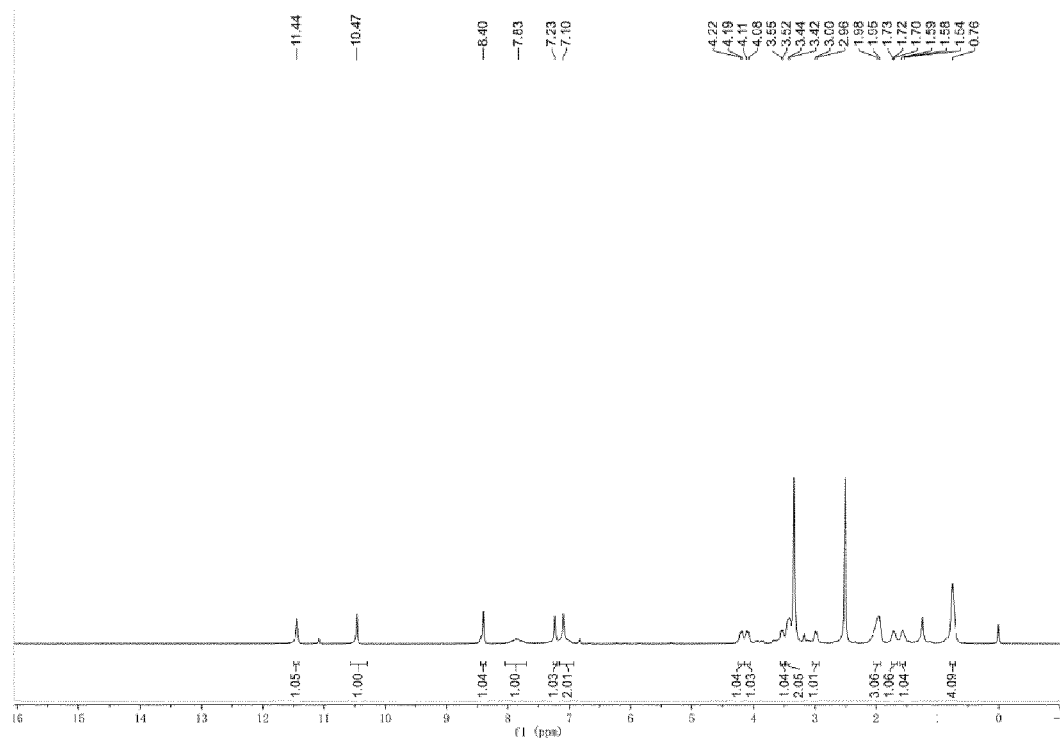


Fig. 15

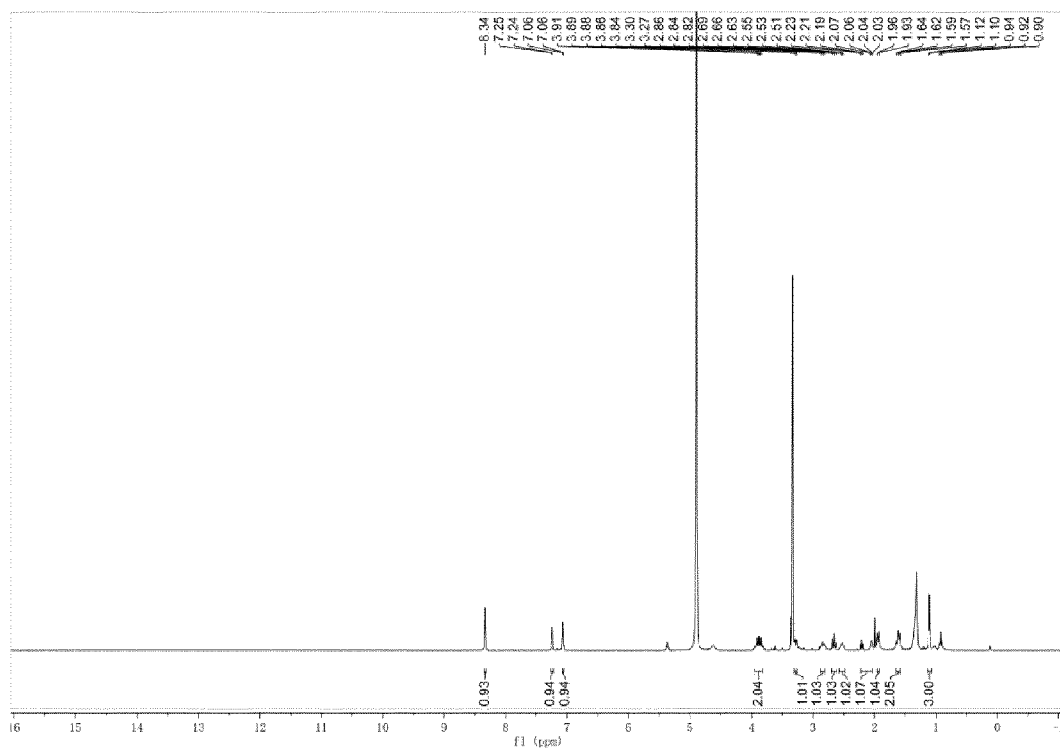


Fig. 16

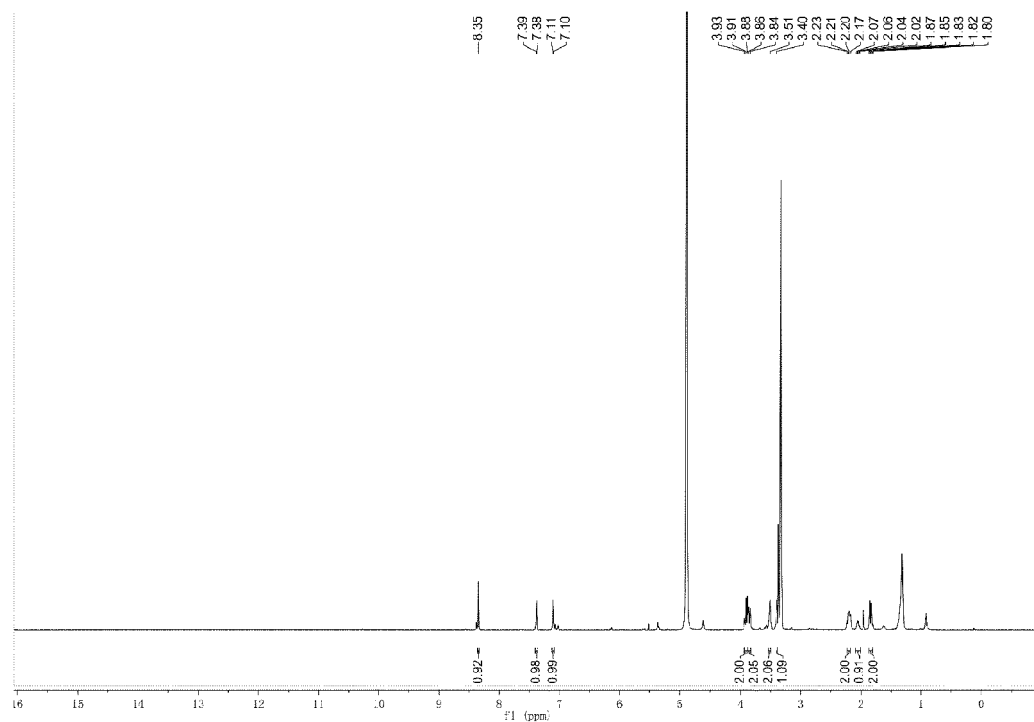


Fig. 17

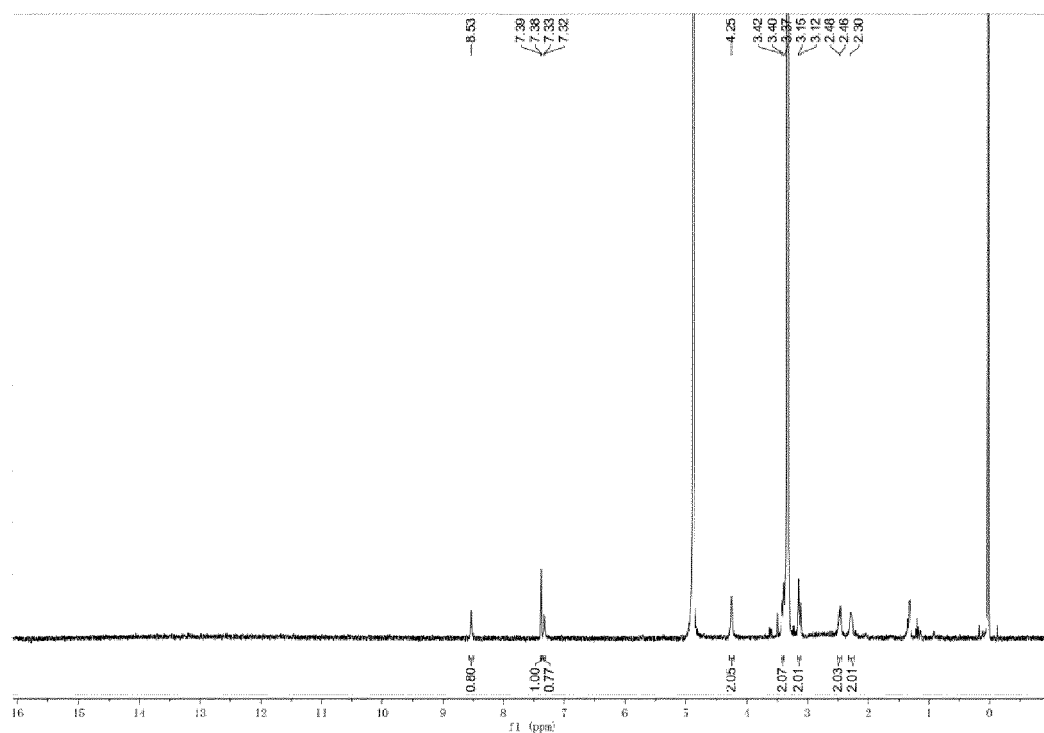


Fig. 18

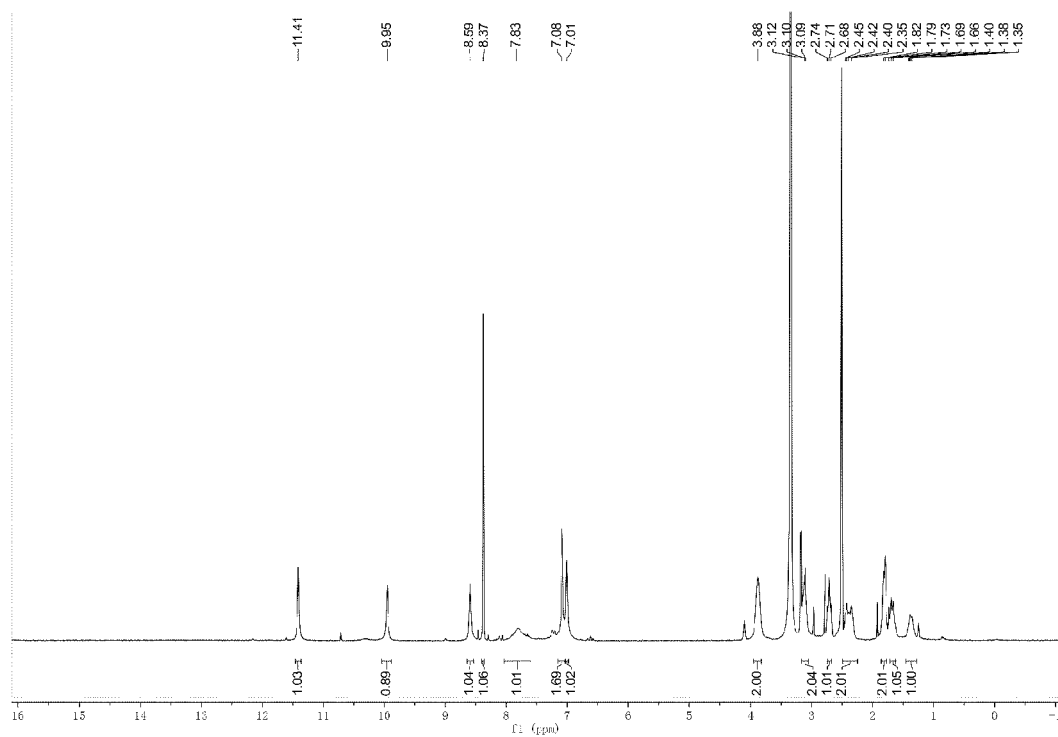


Fig. 19

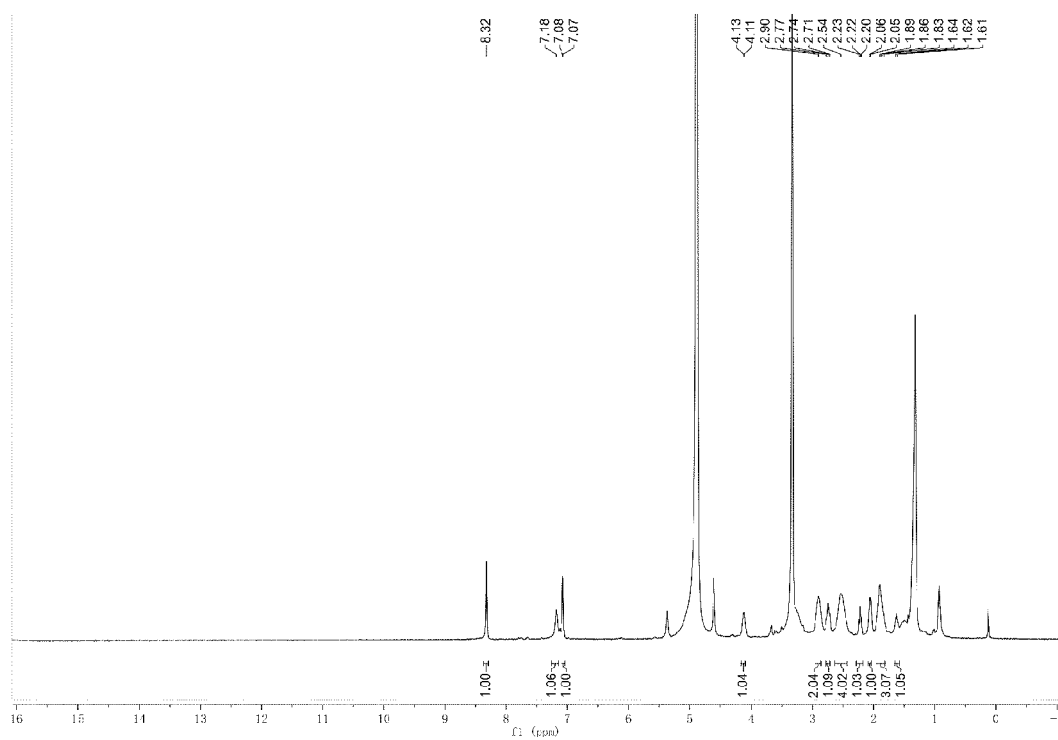


Fig. 20

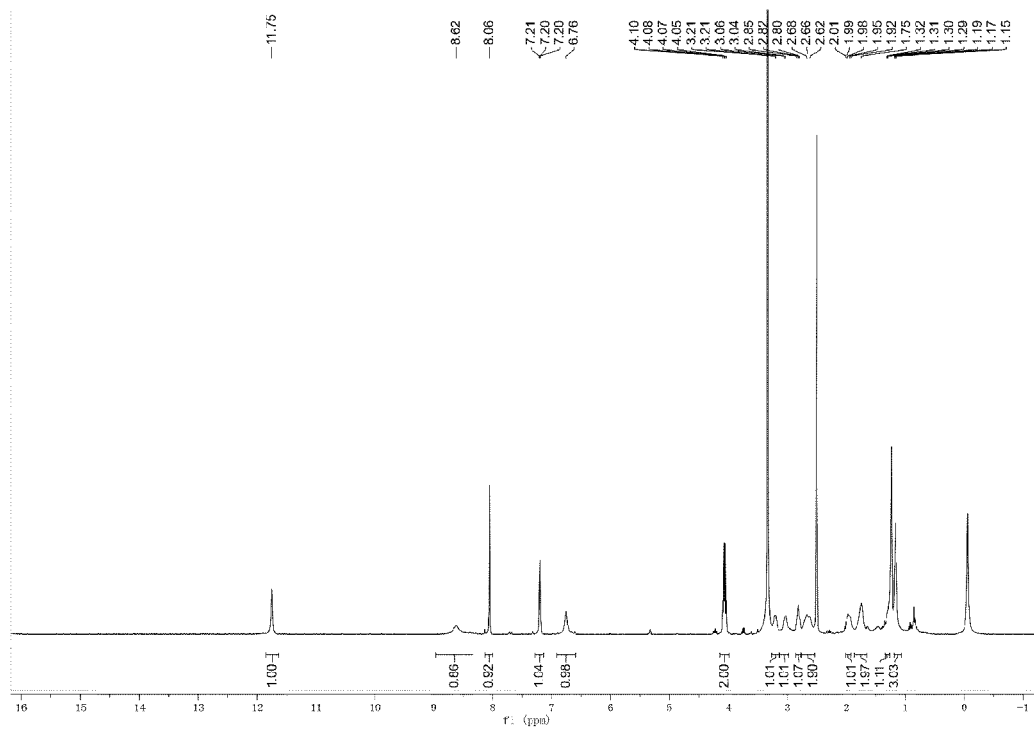


Fig. 21

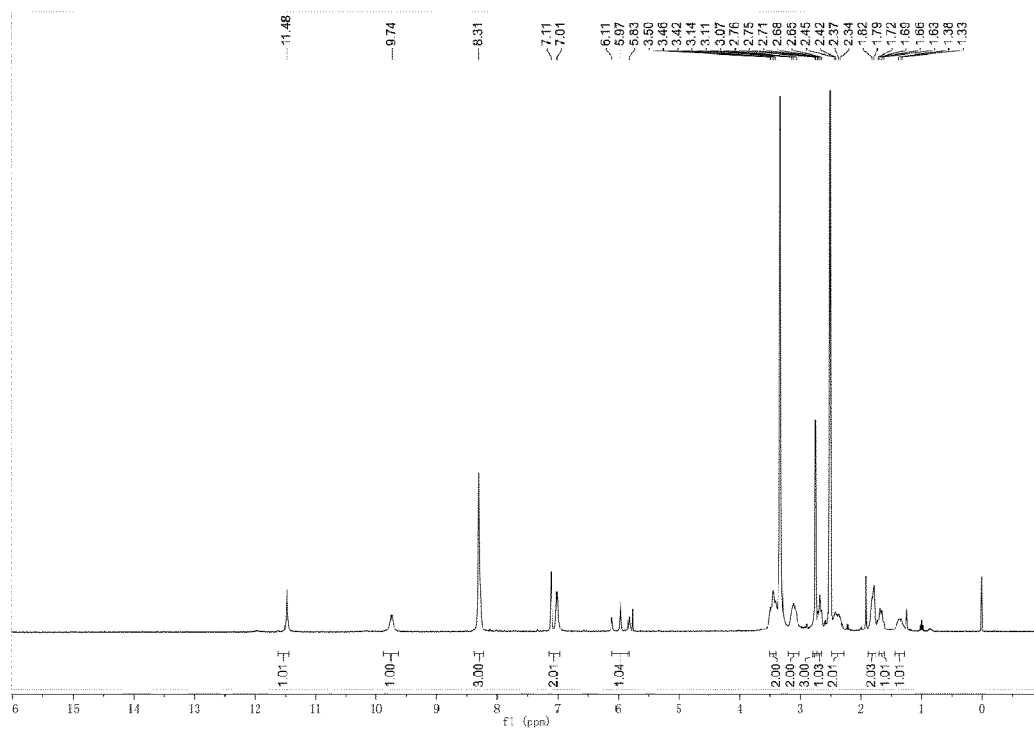


Fig. 22

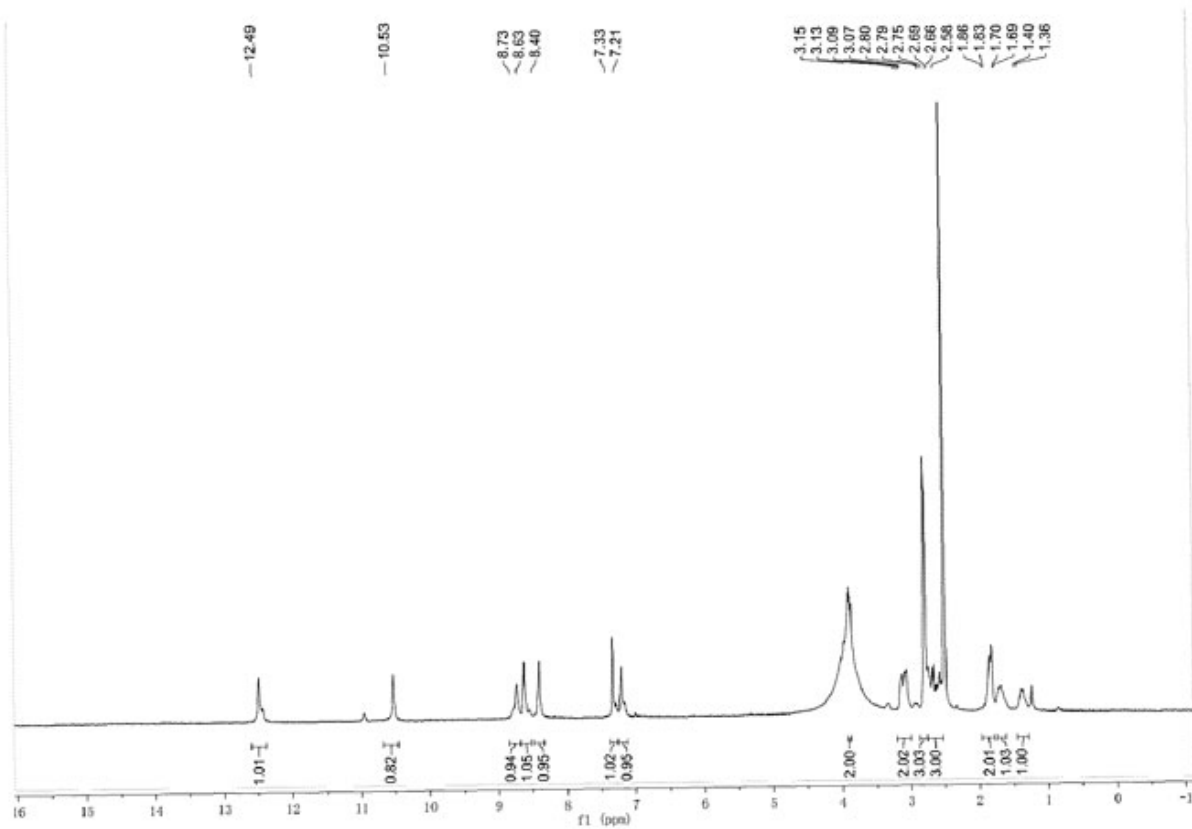


Fig. 23

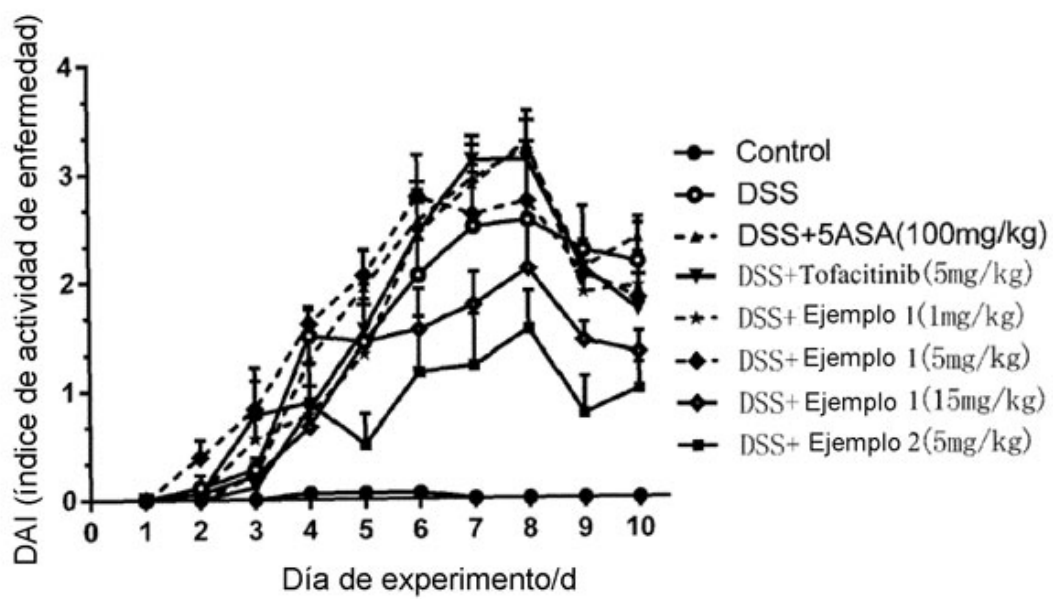


Fig. 24

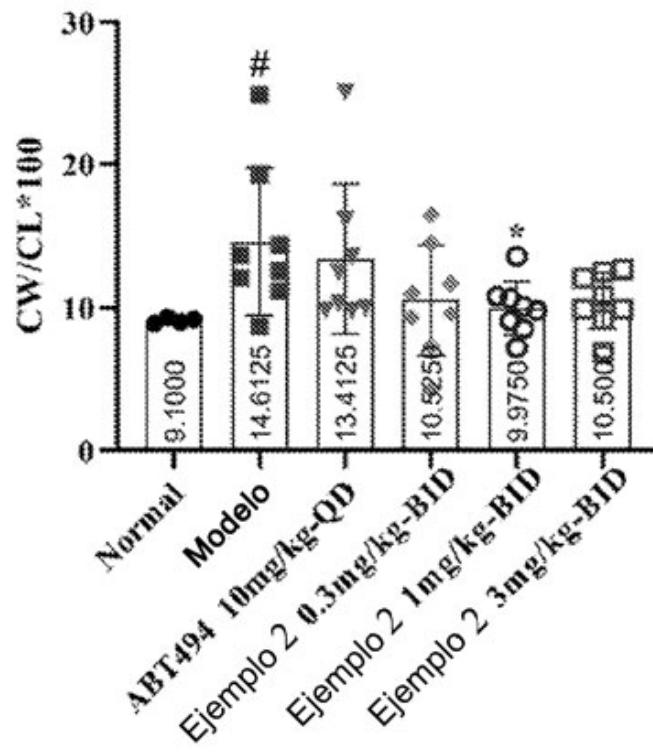


Fig.25

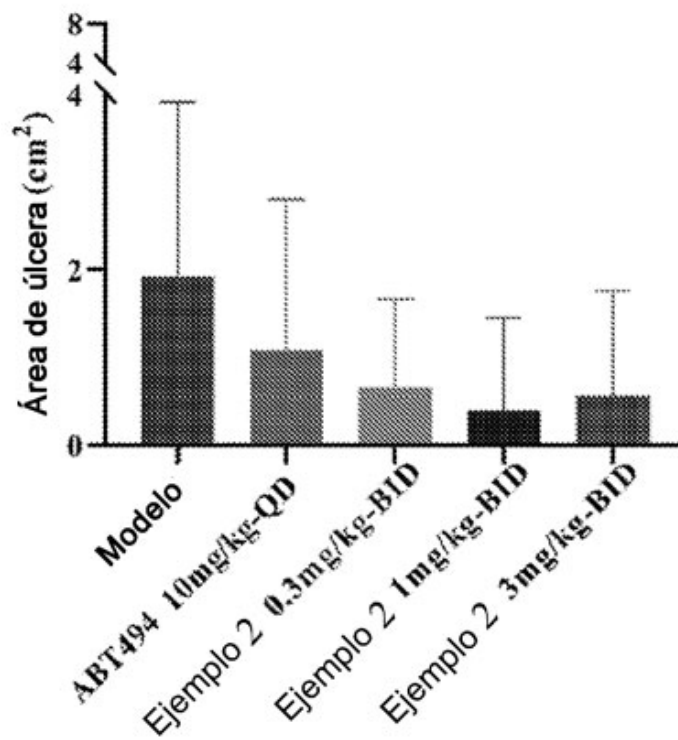


Fig.26

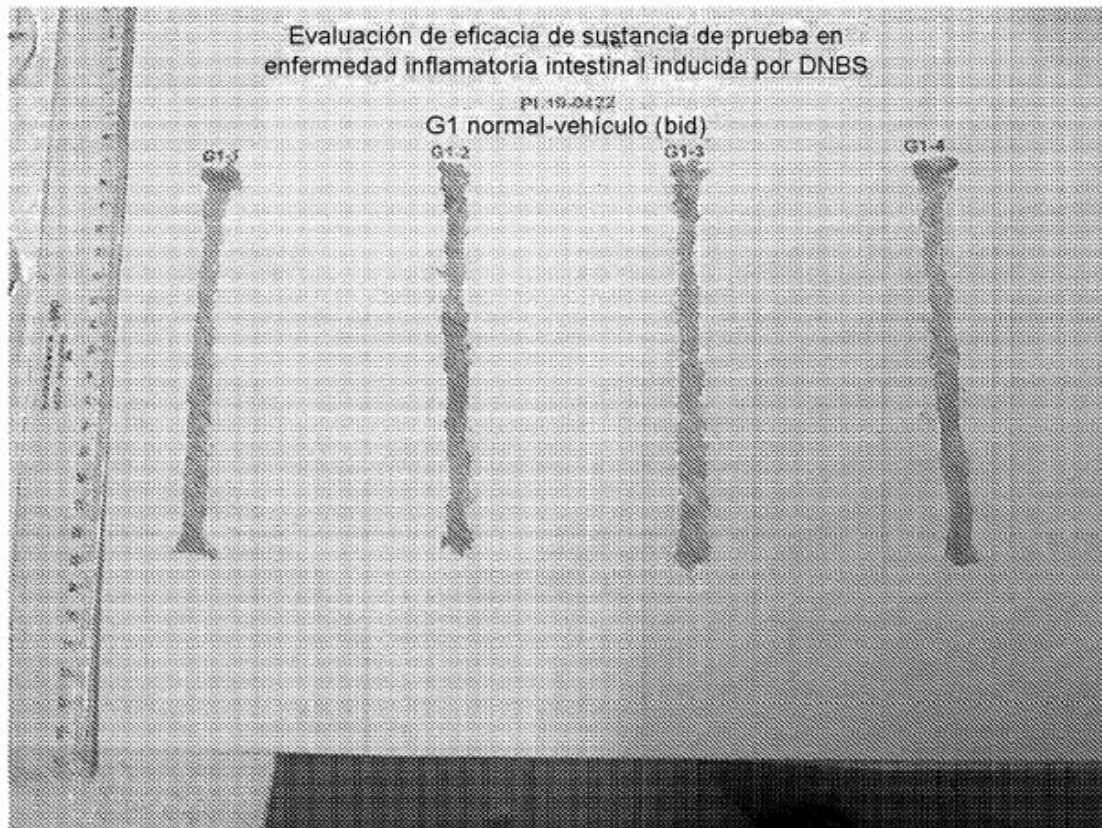


Fig.27

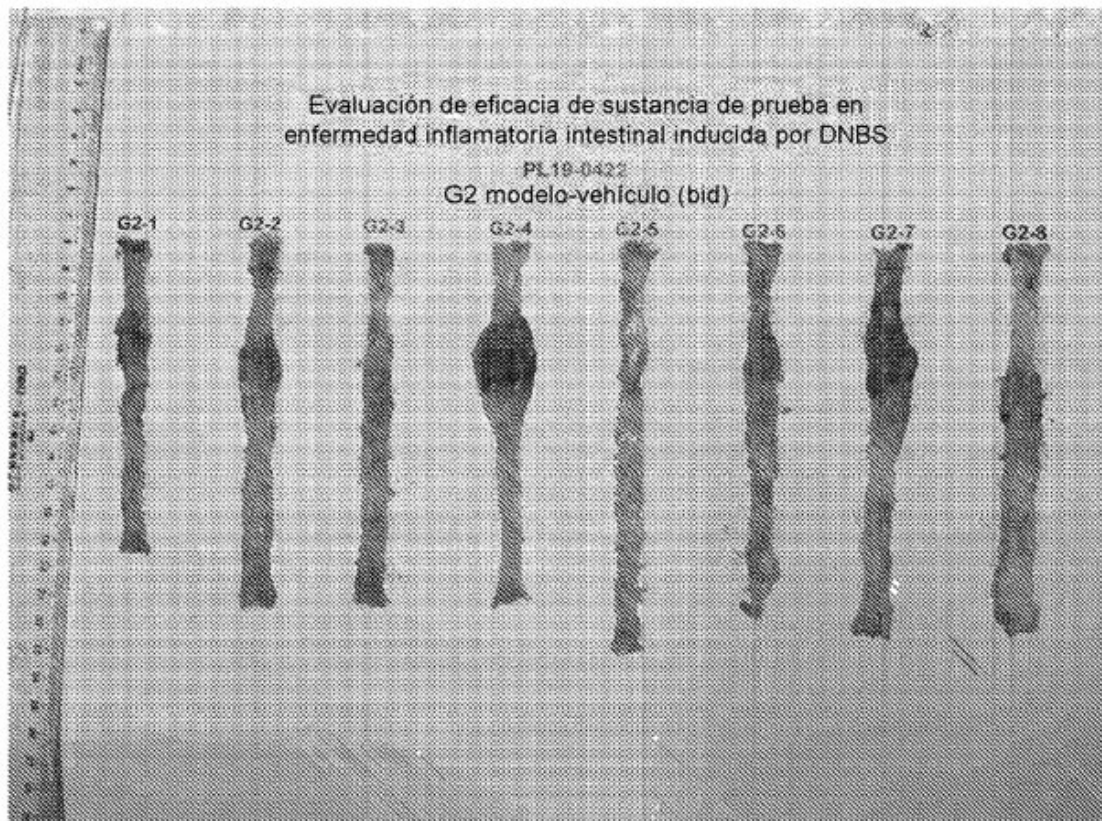


Fig.28

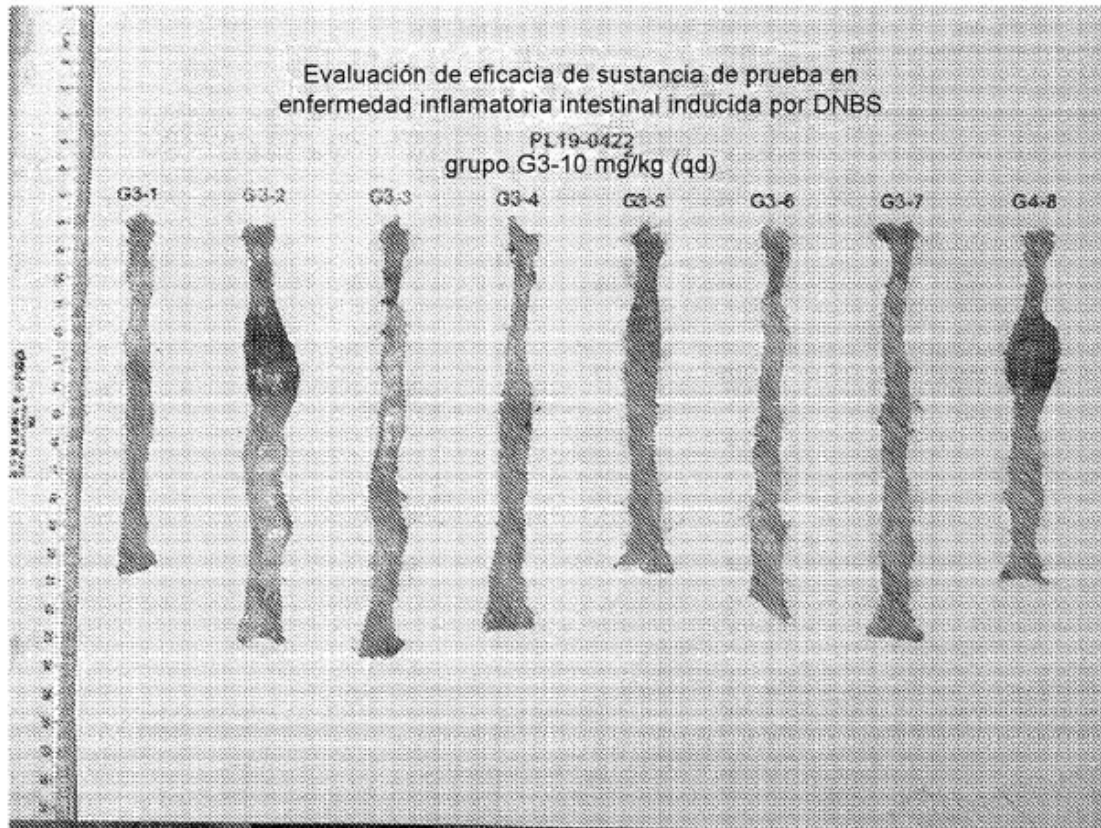


Fig.29

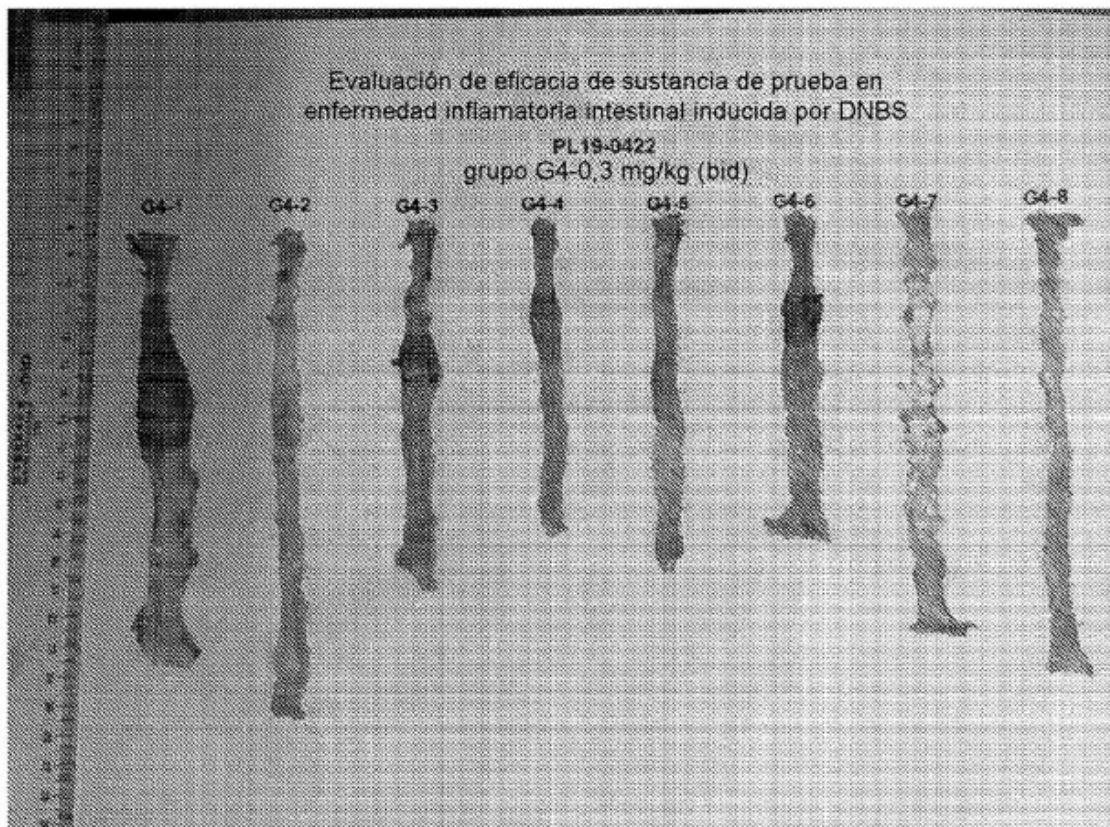


Fig.30

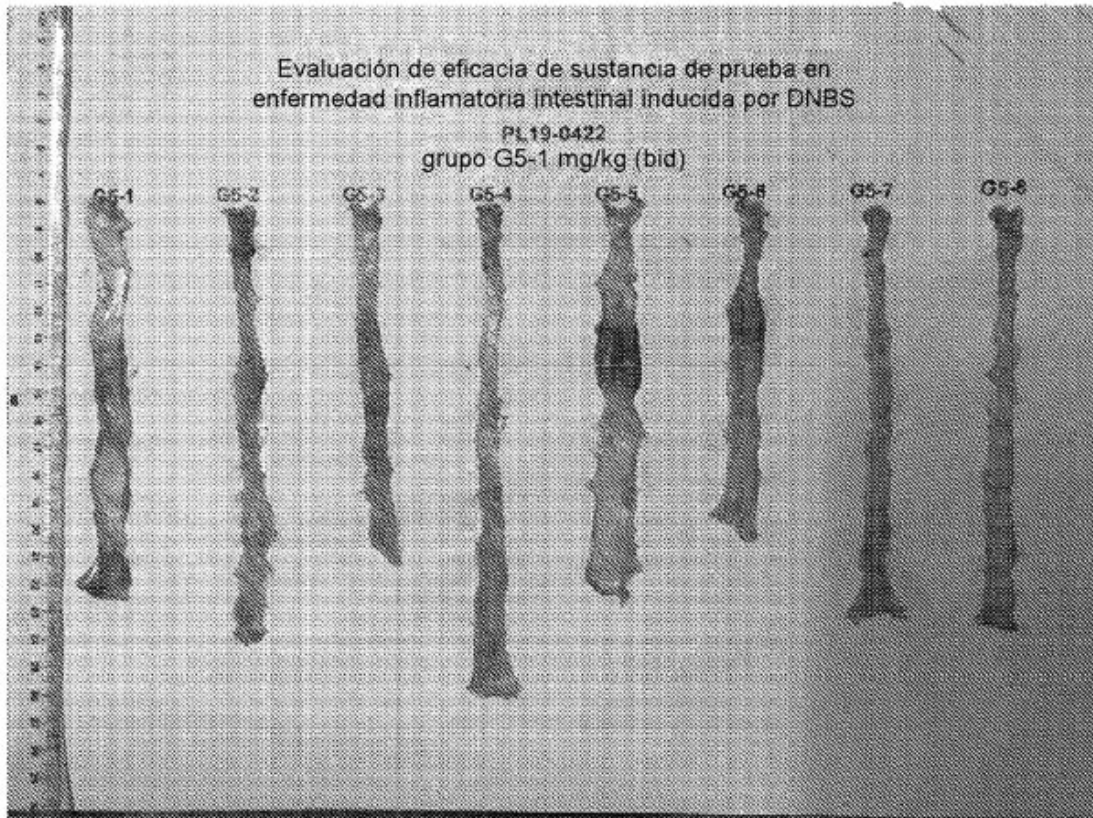


Fig.31

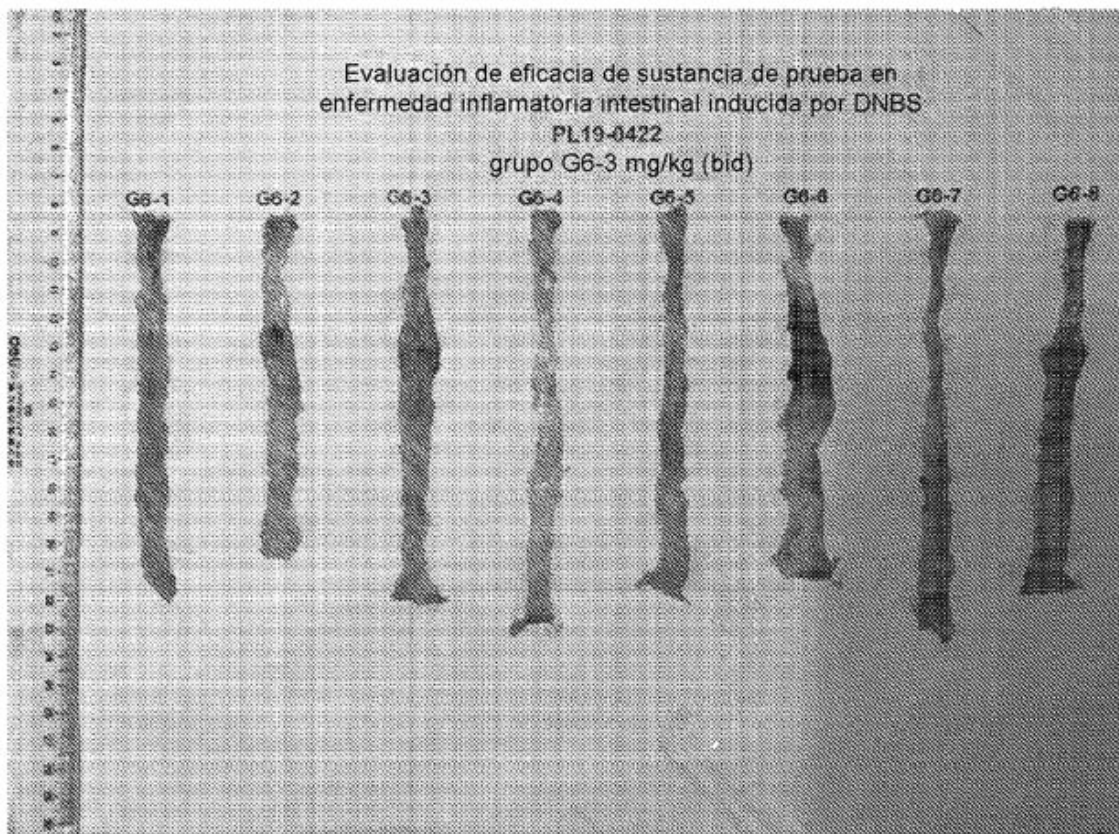


Fig.32

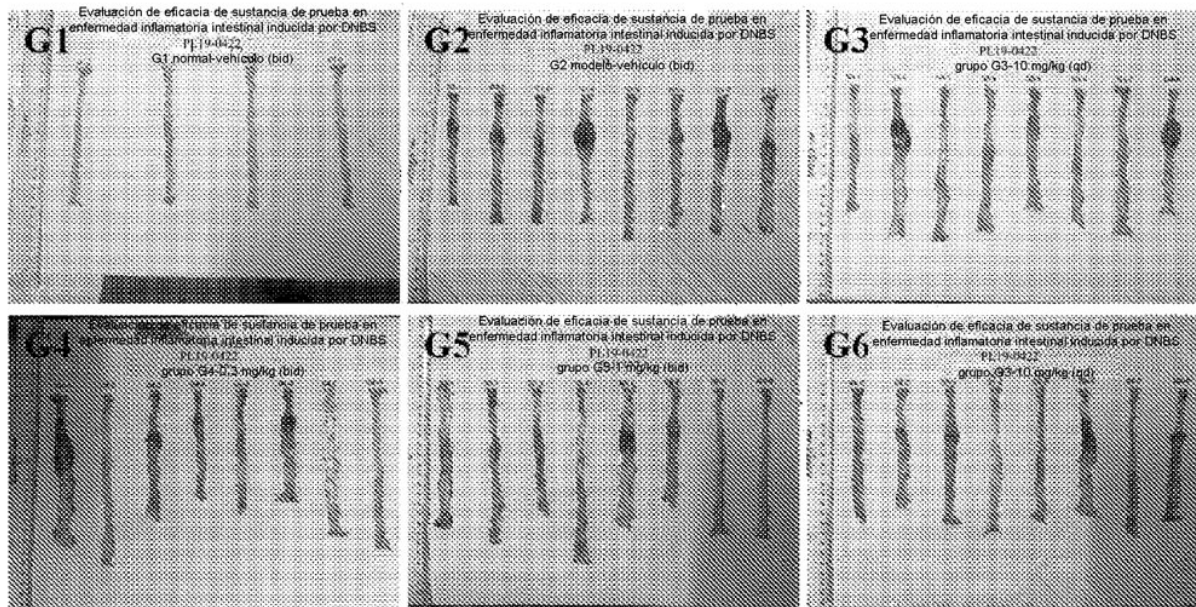


Fig.33