

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 909**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/02** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2020 PCT/CN2020/084243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020 WO20207476**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2020 E 20788562 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3954689**

54 Título: **Compuestos derivados de pirazolopirazina, composición farmacéutica y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**12.04.2019 CN 201910294408**

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

**11.10.2024**

73 Titular/es:

**PRIMEGENE (BEIJING) CO., LTD. (100.0%)  
6th Floor, Tower B, Chongxin Building, No. 13  
Hangfeng Road, Fengtai District  
Beijing 100070, CN**

72 Inventor/es:

**DAI, LIGUANG;  
ZHU, LI;  
ZHANG, HUI;  
WU, WEI;  
YANG, YANQING y  
HU, WEI**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 981 909 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

Compuestos derivados de pirazolopirazina, composición farmacéutica y utilización de los mismos

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere al campo farmacéutico, en particular, a un compuesto derivado de pirazolopirazina, una composición farmacéutica y la utilización de los mismos.

10 **Antecedentes de la técnica**

La inmunidad y la inflamación son áreas importantes de investigación y desarrollo de fármacos, y la diana de las cinasas Janus (JAK) ha sido un punto crítico de investigación en la última década. La vía de señales de JAK/STAT es una vía de transducción de señales estimulada por citocinas que participa en muchos procesos biológicos importantes, tales como la proliferación, diferenciación, apoptosis y regulación inmunitaria celular. La familia de cinasas JAK contiene 4 miembros, a saber, JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. La activación de esta vía de señalización está estrechamente relacionada con la aparición y el desarrollo de muchas enfermedades, que incluyen diversas enfermedades inflamatorias, linfoma, leucemia y tumores sólidos, etc.

En la actualidad, la FDA ha aprobado cuatro inhibidores de JAK. Ruxolitinib, desarrollado conjuntamente por Incyte y Novartis, fue aprobado para el tratamiento de la policitemia vera (PCV) en noviembre de 2011; tofacitinib, de Pfizer, fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en noviembre de 2012 y, posteriormente, aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa; baricitinib, desarrollado conjuntamente por Incyte y Eli Lilly, fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en mayo de 2018; oclacitinib, una formulación oral desarrollada por Zoetis, fue aprobado en mayo de 2013 para el tratamiento de la dermatitis atópica canina.

Los inhibidores de JAK también han realizado un buen progreso en otras indicaciones, tales como dermatitis atópica, psoriasis, alopecia areata, etc. Los estudios han encontrado que los principales factores implicados en la patogenia de la psoriasis son los linfocitos T, las células dendríticas, los queratinocitos y los cambios en las funciones de los mastocitos y los macrófagos. Estas células y sus citocinas y quimiocinas relacionadas interactúan entre sí y median una serie de reacciones inflamatorias, la proliferación epidérmica, la hipoqueratosis, la hipertrofia medular, los cambios vasculares, etc. Los objetivos principales relacionados son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la fosfodiesterasa 4 (PDE4), las cinasas JAK, las interleucinas y sus receptores (IL e ILR), etc.

De la familia de IL, IL-12, IL-17 e IL-23 son las principales dianas de los fármacos para tratar la psoriasis. El direccionamiento al efector aguas abajo de IL-12/23, Tyk2, es una buena dirección de investigación. La expresión de Tyk2 en las células dendríticas es necesaria para la producción de IL-12, IL-23 e IFN- $\gamma$ , y para la inducción de la diferenciación celular de Th1 (Blood, 2007), y la IL-23 secretada por las células dendríticas puede inducir a los linfocitos Th17 a secretar mediadores inflamatorios, tales como IL-17A, IL-17F, IL-22, etc. Estos mediadores inflamatorios favorecerán la activación y proliferación de queratinocitos (QC) epidérmicos. Mediante la interacción de los linfocitos Th17 y los QC, los QC son activados y producen factores proinflamatorios, quimiocinas y péptidos antibacterianos, que pueden reclutar y activar células inmunitarias en el sitio de piel inflamada. Esto conduce a la expansión de la respuesta inmunitaria y, en última instancia, desarrolla síntomas clínicos relacionados con la psoriasis. Se puede observar que Tyk2 juega un papel muy importante en la aparición y el desarrollo de psoriasis. Se espera que el direccionamiento a Tyk2 y su inhibición controle la enfermedad en la etapa inicial de inflamación.

El documento WO 2017/144995 A1 da a conocer derivados de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo como inhibidores de JAK.

El documento WO 2011/130146 A1 da a conocer imidazo[1,2-c]pirimidinas 5,7-sustituidas como inhibidores de cinasas JAK.

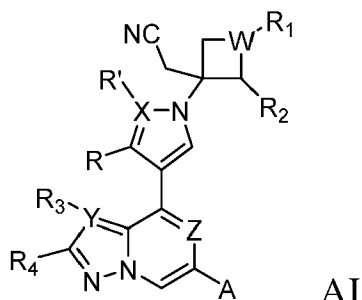
55 **Compendio**

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto derivado de pirazolopirazina novedoso, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, que presenta excelente actividad inhibidora de JAK.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la utilización del compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto derivado de pirazolopirazina representado por la fórmula general (AI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,



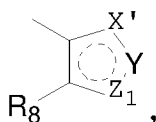
5

en donde,

WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

10

A representa -OR'' o



15

donde X', Y, Z<sub>1</sub> representan independientemente -O-, -S-, -(CO)-, -(CS)-, -(CR<sub>6</sub>)=, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -N= o -(NR<sub>6</sub>)-, y hacen del anillo de cinco miembros formado un anillo instaurado; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxialquileo C<sub>1-4</sub>, mercaptoalquileo C<sub>1-4</sub>, aminoalquileo C<sub>1-4</sub>, cianoalquileo C<sub>1-4</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub> o -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

20

R'' representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, metoxi o amino;

R representa halógeno, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, o R', R y los átomos sobre el anillo a los que están conectados forman un anillo heteroaromático de seis miembros;

25

XR' representa -(N)- o -(CR')-, y cuando XR' representa -(CR')-, R', R y los átomos sobre el anillo a los que están conectados forman un anillo heteroaromático de seis miembros;

30

YR<sub>3</sub> representa -(N)- o -(CR<sub>3</sub>)-;

Z representa -N- o -CR<sub>3</sub>-;

35

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>', donde R<sub>1</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

40

R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o amino;

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>', donde R<sub>8</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

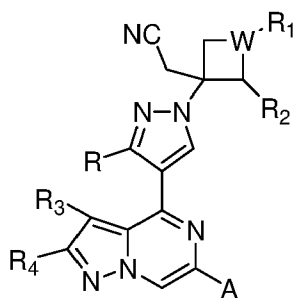
45

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

Los sustituyentes de los grupos anteriores se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

50

La presente divulgación proporciona un compuesto derivado de pirazolopirazina representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,



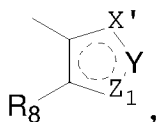
I

en donde

5

WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

A representa



10

y X', Y, Z<sub>1</sub> representan independientemente -O-, -S-, -(CO)-, -(CS)-, -(CR<sub>6</sub>)=, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -N= o -(NR<sub>6</sub>)-, y hacen del anillo de cinco miembros formado un anillo instaurado; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, mercaptoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub> o -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

15

R representa -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

20

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>', R<sub>1</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

25

R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o amino;

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>', R<sub>8</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

30

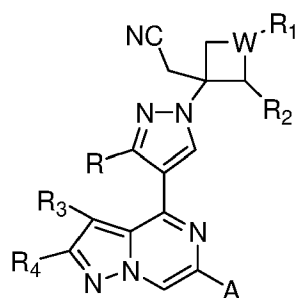
R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

Los sustituyentes de los grupos anteriores se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

35

La presente divulgación proporciona un compuesto derivado de pirazolopirazina representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,

40

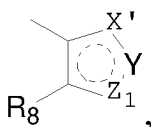


I

en donde

5 WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

A representa



10

X', Y, Z<sub>1</sub> representan independientemente -O-, -S-, -(CO)-, -(CS)-, -(CR<sub>6</sub>)=, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -N= o -(NR<sub>6</sub>)-, y hacen del anillo de cinco miembros formado un anillo instaurado; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, mercaptoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub> o -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

15

R representa halógeno;

20

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>', donde R<sub>1</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

25

R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o amino;

30

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>', donde R<sub>8</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

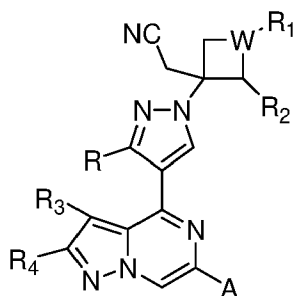
35

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo C<sub>3-8</sub>.

Los sustituyentes de los grupos anteriores se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

40

La presente divulgación proporciona un compuesto derivado de pirazolopirazina representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,



I

en donde

5  $WR_1$  representa  $-(CR_5R_1)-$  o  $-(NR_1)-$ ;

A representa  $-OR''$ , donde R'' representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo, metoxi o amino;

R representa halógeno,  $-NR_9R_{10}$  sustituido o no sustituido;

10

$R_1$  representa  $-(CH_2)_n-R_1'$ , y  $R_1'$  representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , amino, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-20}$ , heteroarilo  $C_{3-20}$ ,  $-NR_9COR_{10}$ ,  $-CONR_9R_{10}$ ,  $-COR_9$ ,  $-SOR_9$  o  $-SO_2R_9$ , y n representa un número entero de 0 a 4;

15

$R_2 \sim R_5$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o amino;

20

$R_8$  representa  $-(CH_2)_n-R_8'$ , donde  $R_8'$  representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o  $-NR_9R_{10}$ , y n representa un número entero de 0 a 4;

$R_9$  y  $R_{10}$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , amino, cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterociclilo  $C_{3-8}$ .

25

Los sustituyentes de los grupos anteriores se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , alquilsulfanilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterociclilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-20}$ , heteroarilo  $C_{2-20}$ , grupo éster de alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -acilo, alquilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

30

En la fórmula general (AI) o (I) anterior, los grupos representados por R,  $R_1 \sim R_{10}$ ,  $R_1'$ ,  $R_8'$  y sus sustituyentes opcionales incluyen, pero no se limitan a:

hidrógeno, que puede expresarse como -H, y también puede estar sustituido con deuterio o tritio.

35

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

40

Alquilo  $C_{1-6}$  puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isoamilo, neopentilo, terc-amilo, hexilo, etc.

45

Alcoxi  $C_{1-6}$  puede representarse como  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$  puede incluir los grupos como se han definido anteriormente; por ejemplo, el alcoxi  $C_{1-6}$  puede incluir metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.

50

Alquilsulfanilo  $C_{1-6}$  puede representarse como  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$  puede incluir los grupos como se han definido anteriormente; por ejemplo, alquilsulfanilo  $C_{1-6}$  puede incluir metilsulfanilo, etilsulfanilo, etc.

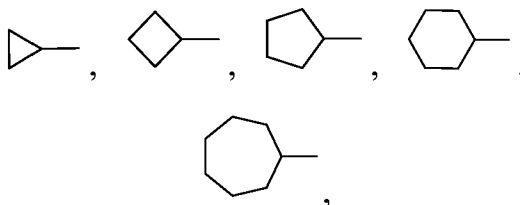
50

Haloalquilo  $C_{1-6}$  puede representarse como un grupo en el que cualquier número de átomos de hidrógeno del alquilo  $C_{1-6}$  está sustituido por halógeno, en donde los grupos incluidos en el alquilo  $C_{1-6}$  y en el halógeno son como se han enumerado anteriormente; por ejemplo, haloalquilo  $C_{1-6}$  puede incluir  $-CF_3$ .

Alquileno  $C_{1-6}$  es un grupo funcional divalente con dos enlaces sustituibles, que puede incluir alquileno lineal y

alquileo ramificado, y alquileo lineal puede expresarse como  $-(CH_2)_m-$ , m representa de 1 a 6, y puede incluir, por ejemplo, metileno, etileno, etc.

5 Cicloalquilo  $C_{3-8}$  puede representar un anillo carbocíclico saturado no aromático, que incluye un solo anillo de carbono (con un anillo) y dos anillos de carbono (con dos anillos). Por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  puede incluir



10 o similares.

Heterociclilo  $C_{3-8}$  (o grupo heterocíclico) puede representar un grupo obtenido sustituyendo cualquier número de átomos del anillo del cicloalquilo  $C_{3-8}$  con heteroátomos tales como O, S, N, P, Si, etc., en donde cicloalquilo  $C_{3-8}$  incluye los definidos como anteriormente. Por ejemplo, grupo heterocíclico  $C_{3-8}$  puede incluir oxiranilo, sulfetaniilo, azaetilo, azetidiniilo, oxbutaniilo, tibutirilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidiniilo, oxazolidiniilo, tetrahidropirazolilo, pirrolinilo, dihidrofuranilo, dihidrotienilo, piperidiniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfoliniilo, piperaziniilo, dihidropiridiniilo, tetrahidropiraniilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, dihidrotiopiraniilo, azacicloheptilo, oxacicloheptilo, tiacicloheptilo, oxaaza-biciclo[2.2.1]heptilo, azaspiro[3.3]heptilo, etc.

20 Arilo  $C_{6-20}$  puede incluir un grupo arilo monocíclico, un grupo arilo bicíclico, o un grupo arilo de múltiples anillos. Por ejemplo, puede incluir fenilo, bifenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, azuleniilo, y similares.

25 Heteroarilo  $C_{3-20}$  puede representar un grupo insaturado que contiene cualquier número de heteroátomos, tales como O, S, N, P y Si, como átomos del anillo. El número de átomos de carbono en el heteroarilo puede ser de 3-20, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más de 10. Por ejemplo, heteroarilo  $C_{2-20}$  puede incluir pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidiniilo, piraziniilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, triazolilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, etc.

30 Hidroxilo puede expresarse como -OH.

Mercapto puede representarse como -SH.

35 Nitro puede expresarse como  $-NO_2$ .

Ciano puede representarse como -CN.

40 Carboxilo puede expresarse como  $-COOH$ , y el H del grupo carboxilo también puede estar sustituido por un sustituyente para formar el grupo éster correspondiente, que puede expresarse como  $-COOR_a$ .  $R_a$  pueden ser los sustituyentes descritos en la fórmula general (AI) o (I), por ejemplo, un grupo éster sustituido por alquilo  $C_{1-6}$  puede representarse como un grupo  $-COO$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y el grupo alquilo  $C_{1-6}$  es como se ha definido anteriormente.

45 Preferiblemente, el grupo éster es un grupo éster de alquilo  $C_{1-4}$ , y el grupo alquilo  $C_{1-4}$  puede incluir todos los grupos con de 1-4 átomos de carbono de la definición mencionada anteriormente de "alquilo  $C_{1-6}$ ".

50 El grupo sulfonilo puede representarse como  $-S(O)_2R_a$ ,  $R_a$  pueden ser los sustituyentes descritos en la fórmula general (AI) o (I). Por ejemplo, un grupo sulfonilo sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede representarse como  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$  es como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, el grupo sulfonilo es alquilsulfonilo  $C_{1-4}$ , y el grupo alquilo  $C_{1-4}$  puede incluir todos los grupos con de 1 a 4 átomos de carbono de la definición mencionada anteriormente de "alquilo  $C_{1-6}$ ".

55 El grupo acilo puede representarse como  $-COR_a$ ,  $R_a$  pueden ser los sustituyentes descritos en la fórmula general (AI) o (I). Por ejemplo, un grupo acilo sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-6}$  puede representarse como  $-CO$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$  es como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, el grupo acilo es alquil  $C_{1-4}$ -acilo y el grupo alquilo  $C_{1-4}$  puede incluir todos los grupos con de 1 a 4 átomos de carbono de la definición mencionada anteriormente de "alquilo  $C_{1-6}$ ".

60 El grupo amino puede representarse como  $-NH_2$ ,  $-NHR_a$  o  $-N(R_a)_2$ , y  $R_a$  pueden ser los sustituyentes descritos

en la fórmula general (AI) o (I). Por ejemplo, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> puede representarse como -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> es como se ha definido anteriormente.

- 5 Preferiblemente, el grupo amino es alquilamino C<sub>1-4</sub>, y el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> puede incluir todos los grupos con de 1 a 4 átomos de carbono de la definición mencionada anteriormente de "alquilo C<sub>1-6</sub>".

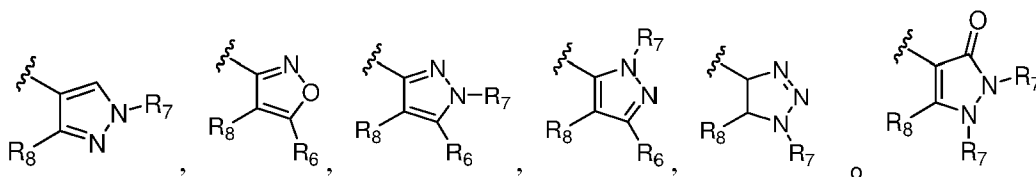
El grupo amido puede representarse como -CO-amino, y el grupo amino es como se ha definido anteriormente.

- 10 En las definiciones anteriores, cuando cambia el número de átomos de carbono, las definiciones anteriores solo cambian según el cambio en el número de átomos de carbono, y no afecta a la definición del tipo de grupo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" puede incluir todos los grupos que cumplen el número de átomos de carbono de 1 a 4 de la definición de "alquilo C<sub>1-6</sub>", tales como metilo, etilo y n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

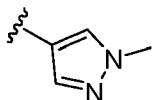
- 15 En las definiciones anteriores, los átomos de cada grupo, tales como C, H, O, N, S, etc., pueden estar sustituidos independientemente con sus isótopos. Por ejemplo, el hidrógeno puede estar sustituido con deuterio, tritio, etc., y el alquilo C<sub>1-8</sub> puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-8</sub> deuterado, que incluye, pero no se limita a, metilo deuterado, etilo deuterado, n-propilo deuterado, isopropilo deuterado, n-butilo deuterado, isobutilo deuterado, sec-butilo deuterado, terc-butilo deuterado, etc.

- 20 En una realización según la presente divulgación, la elección de X', Y, y Z<sub>1</sub> debe hacer del anillo de cinco miembros formado un anillo insaturado. El anillo puede contener uno o dos dobles enlaces, y los grupos adyacentes deben cumplir el requisito de valencia.

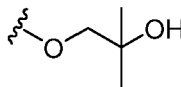
- 25 En algunas realizaciones según la presente divulgación, el símbolo "A" representa uno de los grupos siguientes:



- 30 En algunas realizaciones según la presente divulgación, el símbolo "A" representa el grupo siguiente:



- 35 En algunas realizaciones según la presente divulgación, el símbolo "A" representa el grupo siguiente:

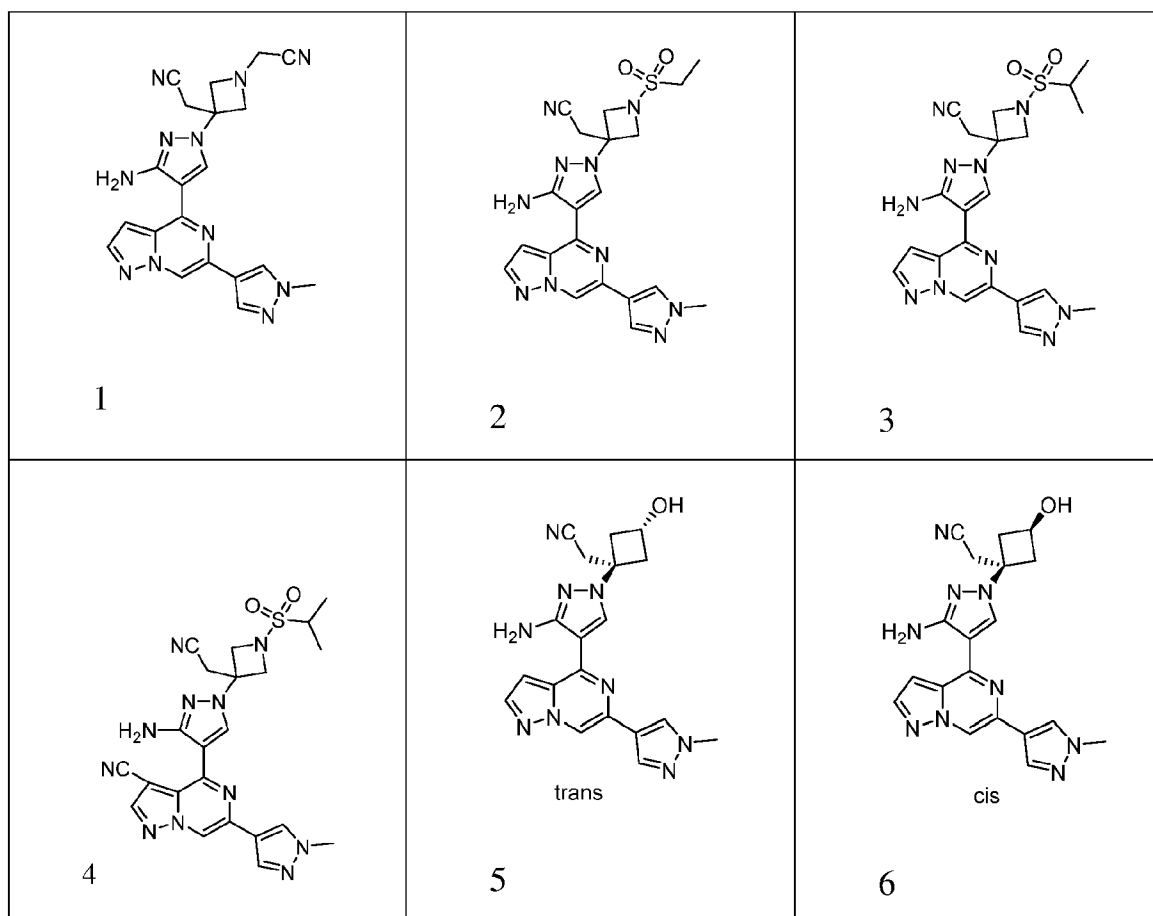


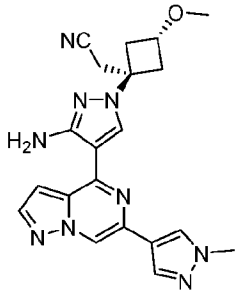
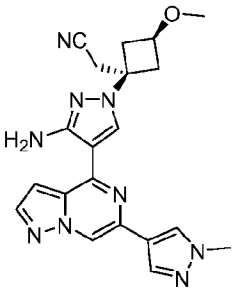
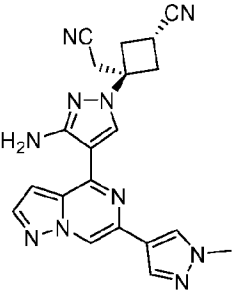
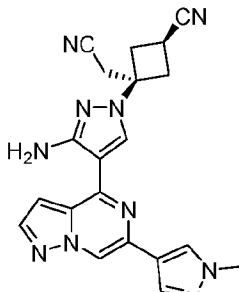
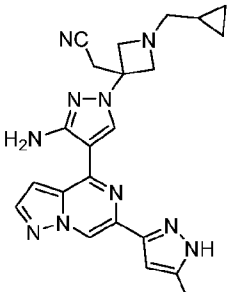
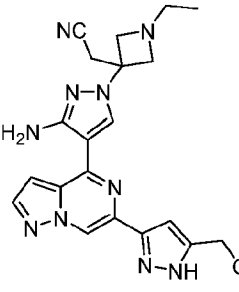
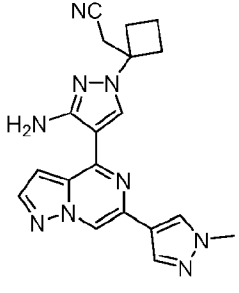
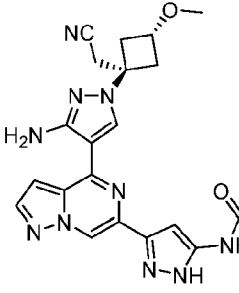
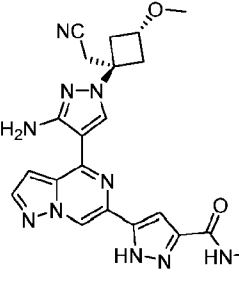
En algunas realizaciones según la presente divulgación, R puede representar -NH<sub>2</sub>.

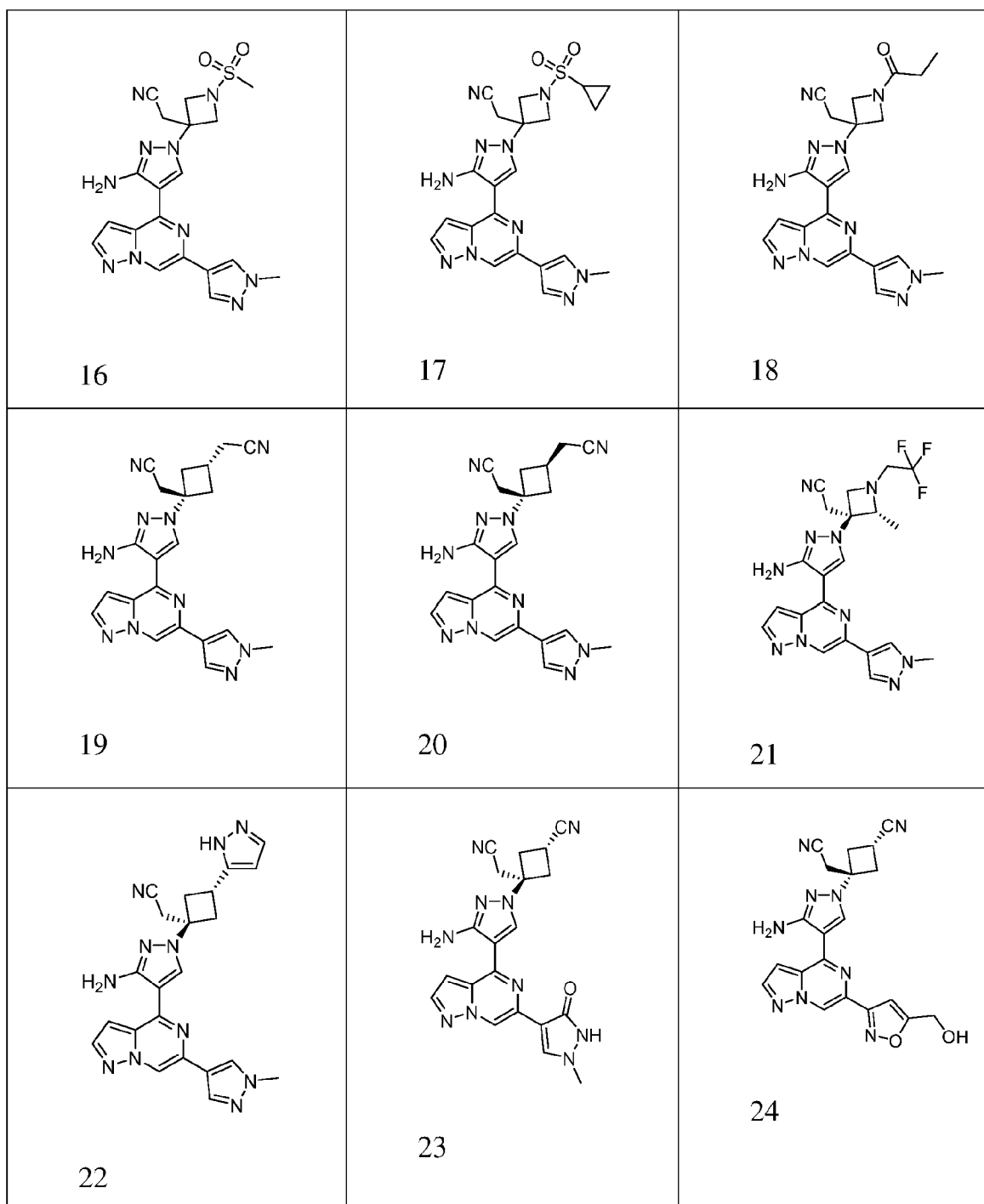
- 40 En algunas realizaciones según la presente divulgación, R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1'</sub>, n puede representar un número entero que sea 0 o no sea 0; cuando n representa 0, R<sub>1'</sub> es R<sub>1</sub>; cuando n representa un número entero que no es 0, puede ser 1, 2, 3 o 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- es alquilenos lineal o ramificado; preferiblemente, n puede representar 1 o 2.

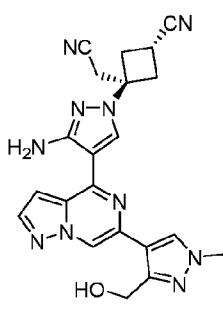
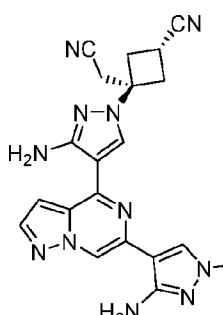
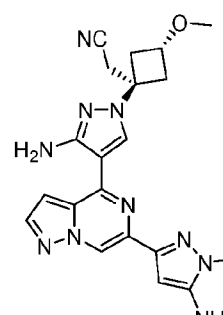
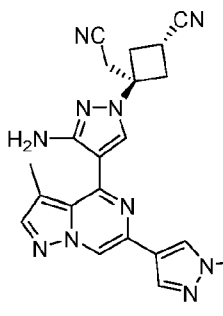
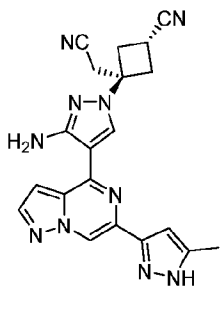
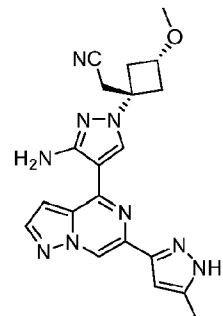
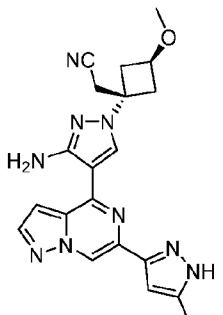
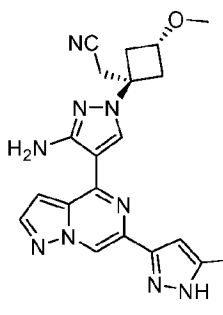
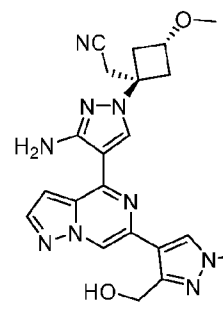
- 45 En algunas realizaciones según la presente divulgación, R<sub>1'</sub> puede representar además hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo C<sub>3-5</sub>, -COR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; y R<sub>9</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Preferiblemente, cuando R<sub>1'</sub> representa heteroarilo C<sub>3-5</sub>, puede representar heteroarilo que contiene átomos de N, y el número de átomos de N puede ser 1, 2 o 3; por ejemplo, puede ser pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, etc.

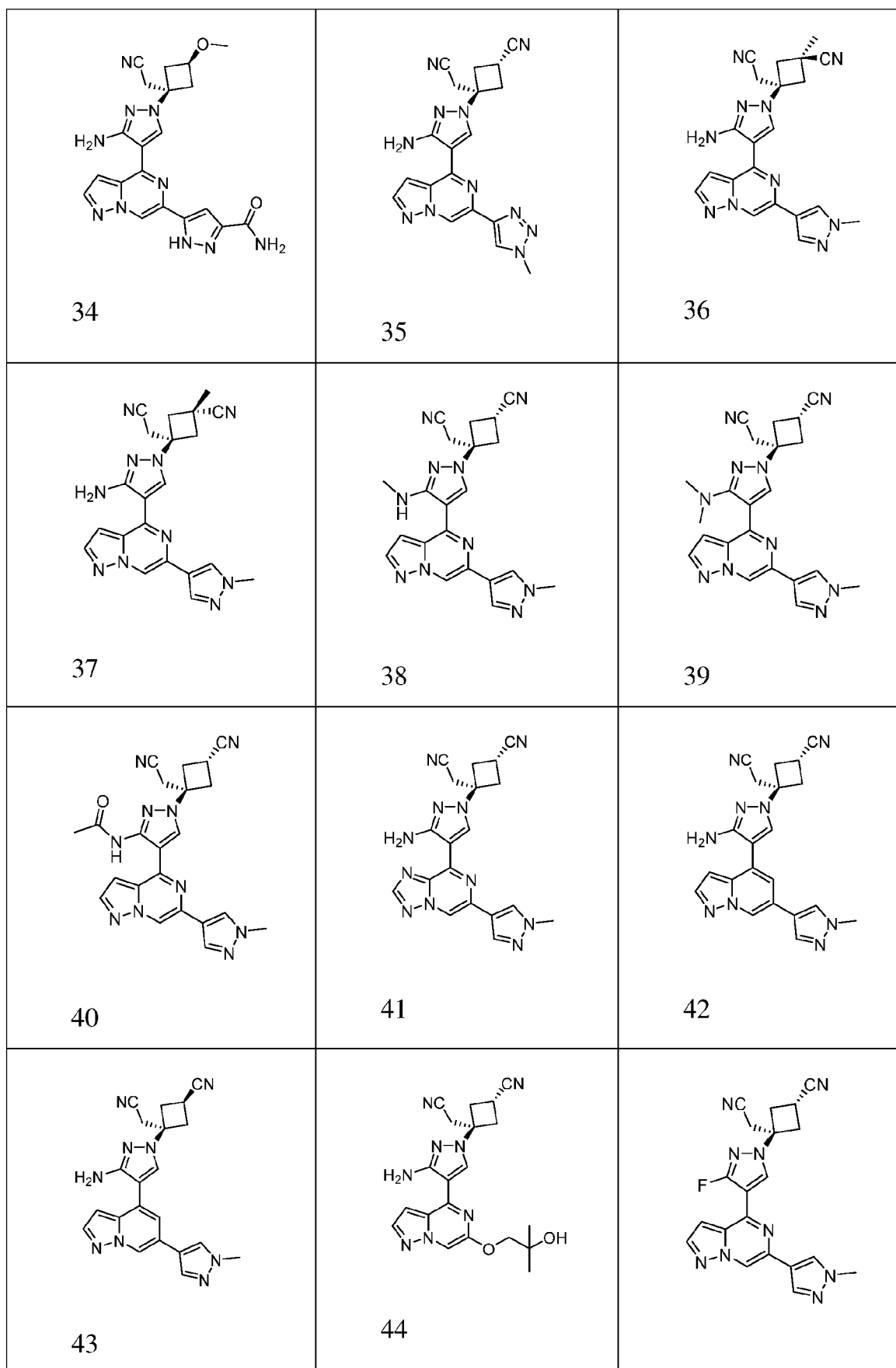
- 50 En algunas realizaciones según la presente divulgación, el compuesto se puede seleccionar de entre:

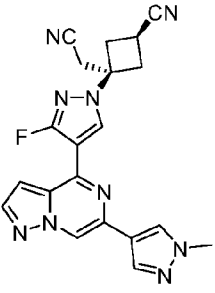
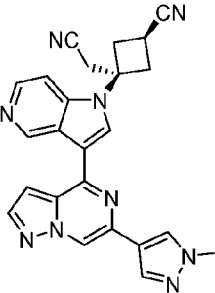
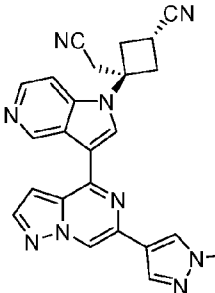
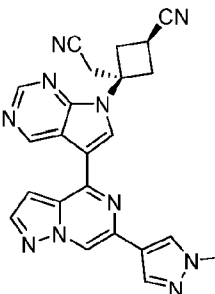
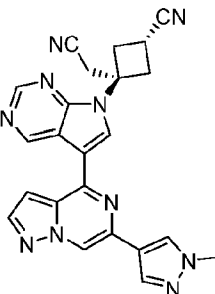


 <p>trans</p> <p>7</p>	 <p>cis</p> <p>8</p>	 <p>trans</p> <p>9</p>
 <p>cis</p> <p>10</p>	 <p>11</p>	 <p>12</p>
 <p>13</p>	 <p>14</p>	 <p>15</p>



 <p>25</p>	 <p>26</p>	 <p>27</p>
 <p>28</p>	 <p>29</p>	 <p>30</p>
 <p>31</p>	 <p>32</p>	 <p>33</p>



		45
 <p>46</p>	 <p>47</p>	 <p>48</p>
 <p>49</p>	 <p>50</p>	

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto descrito en una cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de la composición farmacéutica según la presente divulgación, la composición farmacéutica puede ser cualquier forma farmacéutica habitual, tal como una forma farmacéutica oral y una forma farmacéutica de inyección, que incluyen, pero no se limitan a, formas farmacéuticas orales, formas farmacéuticas parenterales, formas farmacéuticas tópicas, formas farmacéuticas rectales y similares. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, preparados de liberación sostenida, soluciones y suspensiones para administración oral; soluciones, suspensiones o emulsiones estériles para administración parenteral; y pomadas, cremas, geles, etc., para utilización tópica; o supositorios para administración rectal.

La presente divulgación también proporciona los compuestos mencionados anteriormente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos o compuestos marcados isotópicamente de los mismos, y las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por JAK.

Las enfermedades mediadas por JAK incluyen tumores o enfermedades autoinmunitarias.

Además, las enfermedades mediadas por JAK pueden incluir, pero no se limitan a, leucemia, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de colon, linfoma, tumores mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y otros tumores; también incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de injerto contra hospedador, uveítis no infecciosa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, enfermedades cutáneas autoinmunitarias y otras enfermedades autoinmunitarias.

Además, las enfermedades mediadas por JAK pueden incluir, pero no se limitan a, psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo, prurito, esclerodermia, alopecia areata, alopecia total, alopecia universal, alopecia androgénica y otras

enfermedades cutáneas autoinmunitarias.

5 Específicamente, el linfoma de la presente divulgación puede incluir, pero no se limita a, enfermedad de Hodgkin o leucemia no hodgkiniana, y el linfoma no hodgkiniano incluye, pero no se limita a, linfoma de linfocitos B o linfoma de linfocitos T.

La leucemia de la presente divulgación incluye, pero no se limita a, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia mielocítica crónica.

10 El síndrome mielodisplásico y la neoplasia mieloproliferativa de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, mielofibrosis, mielofibrosis primaria, mielofibrosis posttrombocitemia esencial, mielofibrosis pospolicitemia vera, trombocitemia esencial, policitemia vera, mieloma múltiple.

15 Además del linfoma y la leucemia, los tumores de la presente divulgación también incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de colon, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, y otros tumores sólidos.

20 Las enfermedades autoinmunitarias de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, dermatomiositis juvenil, dermatitis atópica, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, herpes zóster, síndromes autoinflamatorios, espondilitis anquilosante, síndrome de Aicardi-Goutières, alopecia areata, alopecia total, alopecia universal, alopecia androgénica, enfermedad de Behçet/Síndrome de Behçet, síndrome CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y elevación de temperatura), enfermedad de injerto contra hospedador, nefropatía diabética, síndromes de ojo seco/queratoconjuntivitis seca, uveítis no infecciosa, prurito, psoriasis, psoriasis en placas, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn del intestino delgado, enfermedad de Crohn fistulizante, colitis ulcerosa, SVAI (vasculopatía con inicio en la infancia asociada al estimulador de genes de interferón (STING)), lupus eritematoso sistémico, esclerodermia (esclerosis sistémica/esclerodermia), vitiligo, enfermedad crónica por berilio, pustulosis palmoplantar, esclerosis múltiple.

En particular, la utilización de la presente divulgación se refiere a la utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la cinasa Tyk2.

35 El compuesto derivado de pirazolopirazina y su composición farmacéutica proporcionados por la presente divulgación tienen actividad inhibidora de cinasas JAK significativa y excelentes propiedades farmacocinéticas, en particular, tienen alta actividad inhibidora de Tyk2 y selectividad superior a JAK2. Puede reducir la toxicidad causada por la inhibición de JAK2. Tiene un gran potencial de aplicación.

40 En particular, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por una cinasa Janus (JAK), que incluye una etapa de administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto derivado de pirazolopirazina o su composición farmacéutica proporcionados por la presente divulgación.

45 Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para utilización en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

50 La presente invención viene definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona exclusivamente con fines informativos.

### Descripción Detallada

55 A menos que se definan de otro modo, todos los términos científicos y tecnológicos de la presente memoria tienen los mismos significados que entienden habitualmente los expertos en la materia. Cuando aparece un nombre comercial, se refiere a su producto básico correspondiente o su ingrediente activo.

60 En la presente solicitud, cabe señalar que, a menos que se indique claramente de otro modo en el contexto, la forma singular utilizada en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye la forma plural de la cosa a la que se refiere. También cabe señalar que la utilización de "o" significa "y/o", a menos que se especifique de otro modo. Además, el término "que incluye" y otras formas, tales como "que comprende" y "que contiene", no son limitantes.

65 Las definiciones de términos químicos estándar se pueden encontrar en la bibliografía, que incluye "Advanced Organic Chemistry 4.ª edición, volúmenes A (2000) y B (2001), de Carey y Sundberg, Plenum Press, Nueva York. A menos que se especifique de otro modo, se aplican métodos convencionales en el campo técnico, tales

como espectrometría de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, tecnología de ADN recombinante y métodos farmacológicos. A menos que se proporcionen definiciones específicas, los expertos en la materia conocen los términos relacionados y las operaciones y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica utilizados en la presente divulgación. Se pueden utilizar técnicas de referencia para la síntesis química, el análisis químico, la preparación de fármacos, la formulación, la administración de fármacos y el tratamiento de pacientes. Se pueden utilizar técnicas estándar para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos, y el cultivo y transformación de tejidos (tales como electroporación, lipofección). Por ejemplo, se puede utilizar un kit con instrucciones proporcionadas por el fabricante, o se pueden llevar a cabo las técnicas de reacción y purificación según métodos conocidos en la técnica, o según el método descrito en la presente divulgación. En términos generales, las técnicas y procedimientos mencionados anteriormente se pueden implementar mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica y descritos en diversos documentos generales o documentos más específicos. Estos documentos se describen y citan en la presente divulgación.

15 Cuando se describe un sustituyente mediante una fórmula química convencional escrita de izquierda a derecha, el sustituyente también incluye sustituyentes químicamente equivalentes obtenidos cuando la fórmula estructural se escribe de derecha a izquierda. Por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{O}$  es equivalente a  $\text{OCH}_2$ .

20 El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno sobre un átomo específico están sustituidos por un sustituyente, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sea estable después de la sustitución. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), significa que están sustituidos dos átomos de hidrógeno, y el oxo no aparecerá en el grupo aromático.

25 Cuando cualquier variable (tal como R) aparece más de una vez en la composición o estructura de un compuesto, su definición es independiente en cada caso. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, y R tiene opciones independientes en cada caso. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variantes de los mismos si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

30 Como se emplea en la presente memoria,  $\text{C}_{m-n}$  se refiere a la parte que tiene de  $m-n$  átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo " $\text{C}_{1-6}$ " significa que la parte tiene de 1-6 átomos de carbono, es decir, el grupo contiene 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono... 6 átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ", se refiere a un alquilo que contiene de 1-6 átomos de carbono, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

35 Los intervalos numéricos de este texto, por ejemplo "1-6", se refieren a cada número entero en el intervalo dado. Por ejemplo, "1-6 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono.

40 El término "miembro" se refiere al número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Por ejemplo, la piridina es un anillo de seis miembros y el pirrol es un anillo de cinco miembros.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que se encuentran dentro del alcance del criterio médico fidedigno, son adecuados para utilización en contacto con tejidos humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones de la enfermedad, y son acordes a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 El término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente o agente químico farmacéuticamente aceptable. El componente o agente químico farmacéuticamente aceptable es el "vehículo" que ayuda a introducir el compuesto en células o tejidos. Esto incluye, pero no se limita a, estabilizantes, diluyentes, agentes de suspensión, espesantes y/o excipientes.

55 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que conserva la eficacia biológica del ácido libre y la base libre del compuesto especificado y no tiene efectos adversos en la biología u otros aspectos. A menos que se especifique de otro modo, las sales de la presente divulgación pueden incluir sales de metales, sales de amonio, sales formadas con bases orgánicas, sales formadas con ácidos inorgánicos, sales formadas con ácidos orgánicos, sales formadas con aminoácidos básicos o ácidos, etc. Los ejemplos no limitantes de sales de metales incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, etc.; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.; sal de aluminio, y similares. Los ejemplos no limitantes de sales formadas con bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales formadas con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, y similares. Los ejemplos no limitantes de sales formadas con ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos no limitantes de sales formadas con ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico,

60

65

ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Los ejemplos no limitantes de sales formadas con aminoácidos básicos incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con arginina, lisina, ornitina, y similares. Los ejemplos no limitantes de sales formadas con aminoácidos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

5

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir de compuestos precursores que contienen radicales ácidos o bases mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan haciendo reaccionar estos compuestos, en forma de ácidos o bases libres, con una cantidad estequiométrica de base o ácido apropiados en agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

10

El término "solvato" se refiere a un agregado físico formado por un compuesto de la presente divulgación y una o más moléculas de disolvente. Este agregado físico incluye grados variables de iones y enlaces covalentes, tales como enlaces de hidrógeno. Se ha demostrado que este solvato se puede separar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente están mezcladas en la red cristalina. "Solvato" incluye tanto la fase de disolvente como el solvato separable. Hay muchos ejemplos de los solvatos correspondientes, que incluyen solvatos de etanol, solvatos de metanol, y similares. "Hidrato" es un solvato que utiliza moléculas de agua (H<sub>2</sub>O) como disolvente. Uno o más compuestos de la presente divulgación se pueden preparar como solvatos a voluntad. La preparación de solvatos es bien conocida. Por ejemplo, M. Caira *et al.*, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de un solvato del fármaco antifúngico fluconazol, es decir, la preparación con acetato de etilo y agua. EC van Tonder *et al.*, AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y AL Bingham *et al.*, Chem. Commun., 603-604 (2001) también describen métodos similares para preparar solvatos e hidratos. Un procedimiento de preparación no limitante habitual es disolver el compuesto de la presente divulgación en un disolvente ideal (disolvente orgánico, agua o su disolvente mixto) a una temperatura superior a la temperatura normal, enfriar y dejar cristalizar. Los cristales se separan a continuación mediante la utilización de métodos estándar. La técnica de análisis por espectroscopía IR puede confirmar la existencia del disolvente (agua) que forma el solvato (hidrato) en el cristal.

15

20

25

30

El término "metabolito activo" se refiere a un derivado activo del compuesto formado cuando se metaboliza el compuesto.

El término "polimorfos" se refiere a compuestos de la presente divulgación que existen en diferentes formas de redes cristalinas.

35

El término "compuesto marcado isotópicamente" se refiere a un compuesto de la presente divulgación marcado isotópicamente. Por ejemplo, los isótopos del compuesto de la presente divulgación pueden incluir diversos isótopos de elementos tales como H, C, N, O, P, F, S, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>S.

40

El término "estereoisómeros" se refiere a isómeros producidos por diferentes disposiciones espaciales de átomos en la molécula. Los compuestos de la presente divulgación contienen estructuras, tales como centros asimétricos o quirales, y dobles enlaces. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden incluir isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros y otros isómeros. Estos isómeros y sus isómeros individuales, racematos, etc., están todos incluidos en el alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, para los isómeros ópticos, se pueden preparar isómeros (R) y (S) e isómeros D y L ópticamente activos mediante resolución quiral, síntesis quiral, reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Por ejemplo, se pueden convertir en diastereómeros haciéndolos reaccionar con sustancias ópticamente activas apropiadas (tales como alcoholes quirales o cloruro de Mosher), separar y convertir (tal como hidrolizar) en el isómero individual correspondiente. Por otro ejemplo, también se pueden separar mediante una columna cromatográfica.

45

50

Las "composiciones farmacéuticas" de la presente memoria se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar o aplicar por diversas vías, en función de si se requiere tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. Se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, transdérmica, en la piel, los ojos y las membranas mucosas, lo que incluye la administración intranasal, vaginal y rectal), por vía pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvo o aerosol, lo que incluye pulverizadores; por vía intratraqueal, intranasal), por vía oral o por vía parenteral. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o la administración intracraneal, tal como, intratecal o intracerebroventricular. Se pueden administrar por vía parenteral en una sola dosis en bolo, o se pueden administrar mediante, por ejemplo, una infusión continua al vacío. La composición farmacéutica de la presente memoria incluye, pero no se limita a, las formas siguientes: comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (sólidos o disueltos en un vehículo líquido); por ejemplo, pomadas, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones para inyección estériles y polvos envasados estériles.

60

65

La composición farmacéutica se puede formular en una forma farmacéutica unitaria, y cada dosis puede contener de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 1000 mg, o de aproximadamente 100 a 500 mg de ingrediente activo. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una sola unidad de dosis, separada físicamente, adecuada para utilización en pacientes humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, que está calculada para producir el efecto terapéutico deseado, mezclada con un vehículo farmacéutico adecuado.

### Realizaciones

Para aclarar los objetivos, soluciones técnicas y ventajas de la presente divulgación, las soluciones técnicas de las realizaciones ejemplares de la presente divulgación se describirán con mayor detalle a continuación.

En la presente divulgación, los compuestos descritos en la presente divulgación se pueden preparar mediante los métodos siguientes. Los métodos y ejemplos siguientes son para ilustrar estos métodos. Estos procedimientos y ejemplos no deben interpretarse como limitantes de la presente divulgación de ninguna manera. Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden sintetizar utilizando técnicas de síntesis estándar conocidas para los expertos en la materia, o se pueden utilizar métodos conocidos en la técnica y métodos descritos en la presente memoria en combinación.

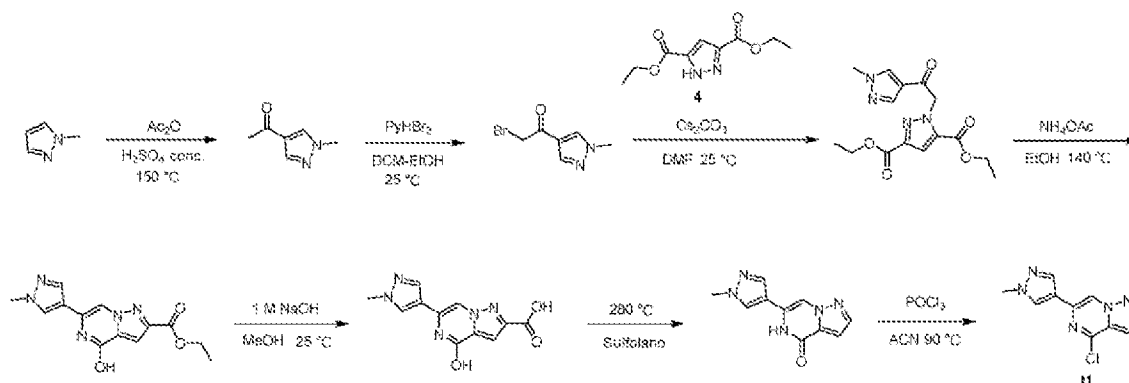
Las reacciones químicas de las realizaciones de la presente divulgación se consuman en un disolvente adecuado, y el disolvente debe ser adecuado para los cambios químicos de la presente divulgación y los reactivos y materiales necesarios. Con el fin de obtener los compuestos de la presente divulgación, a veces es necesario que los expertos en la materia modifiquen o seleccionen las etapas de síntesis o los esquemas de reacción basándose en las realizaciones existentes.

Una consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis de la técnica es seleccionar un grupo protector apropiado para el grupo funcional reactivo (tal como el grupo amino en la presente divulgación). Para los profesionales capacitados, Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) es la autoridad a este respecto.

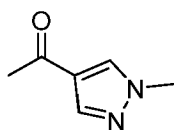
Las reacciones descritas en la presente memoria se pueden supervisar según cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede supervisar mediante un método de amplio espectro, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (tal como  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (tal como luz UV-visible), espectrometría de masas, etc., o cromatografía, tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

### Preparación de productos intermedios

Ejemplo de preparación 1: 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto 11)



Etapas A: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona

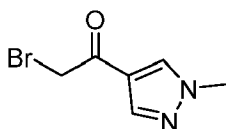


5 A aproximadamente 20 °C, se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1,5 g, 16,5 mmol) a una mezcla de 1-metilpirazol (15,0 g, 183 mmol) y anhídrido acético (34,0 g, 333 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (0,5 L), se ajustó el pH hasta aproximadamente 10 con solución acuosa de NaOH al 20 %, y se extrajo con DCM (4 x 200 mL). El extracto de DCM combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite marrón (14,4 g, 63 % de rendimiento).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

m/z = 125[M+1]<sup>+</sup>.

15 Etapa B: 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona

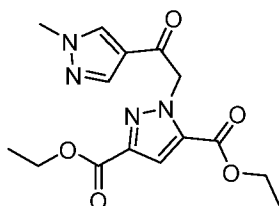


20 A aproximadamente 15 °C, se añadió PyHBr<sub>3</sub> (37 g, 116 mmol) a la solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (14,4 g, 116 mmol) en DCM (200 mL) y etanol (50 mL). Se agitó la mezcla a aproximadamente 15 °C durante 18 horas. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua (200 mL) para detener la reacción. A continuación, se extrajo la fase acuosa con DCM (4 x 200 mL). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para eliminar la mayor parte del disolvente. El residuo se diluyó con éter de petróleo y a continuación se agitó a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 30 minutos, y se formó un precipitado. Después de la filtración, se secó el precipitado para obtener un sólido amarillo del compuesto del título (21,5 g, 92 % de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

m/z = 203[M+1]<sup>+</sup>.

30 Etapa C: 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo

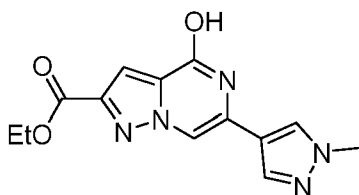


35 A aproximadamente 20 °C, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 g, 140 mmol) a una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (21,5 g, 106 mmol) y 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (25,1 g, 118 mmol) en DMF (200 mL). Después de reaccionar durante 18 horas a aproximadamente 20 °C, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). El extracto de DCM combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (31,1 g, 93 % de rendimiento)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,45 (q, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,44 (t, 3H), 1,36 (t, 3H).

45 m/z = 335[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa D: 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo

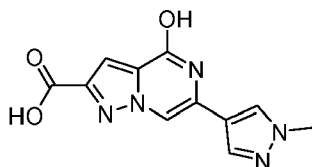


5 A aproximadamente 20 °C, se añadió NH<sub>4</sub>OAc (35,8 g, 465 mmol) a una solución de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (31,1 g, 93 mmol) en etanol (300 mL). Se calentó la mezcla en un autoclave a aproximadamente 140 °C durante aproximadamente 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50 °C, se combinó y se filtró. Se secó el precipitado para obtener un sólido blanquecino del compuesto del título (26,7 g, 100 % de rendimiento).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (brs, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

m/z = 288[M+1]<sup>+</sup>.

15 Etapa E: ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico

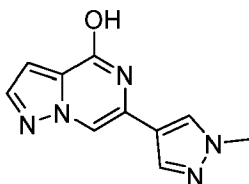


20 A aproximadamente 20 °C, se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (280 mL) a una suspensión de 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (26,7 g, 93 mmol) en MeOH (300 mL). Después de aproximadamente 30 minutos, la suspensión se convirtió en una solución transparente. Después de agitar a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 4 horas, la solución transparente se convirtió en una suspensión, y precipitó una gran cantidad de sólido blanco. Se continuó la agitación durante 14 h. A continuación, se ajustó la mezcla de reacción hasta aproximadamente pH = 2 con solución acuosa de HCl 12 M, y se concentró para eliminar la mayor parte del MeOH. Se filtró el residuo y se secó el precipitado para obtener un sólido blanquecino del compuesto del título (22,5 g, 93 % de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (brs, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32(s, 1H), 3,88 (s, 3H).

30 m/z = 260[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa F: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol

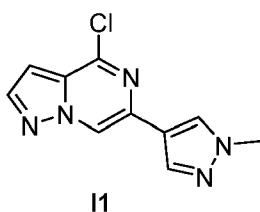


35 Se agitó una mezcla de ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (11,5 g, 44,4 mmol) en sulfolano (80 mL) a aproximadamente 280 °C durante aproximadamente 2 horas, se enfrió hasta aproximadamente 25 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se purificó directamente la mezcla mediante cromatografía, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc (10:1 a 0:1) para eliminar el disolvente sulfolano, seguido de DCM-MeOH (10:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7,5 g, 79 % de rendimiento).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

m/z = 216[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa G: 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto I1)

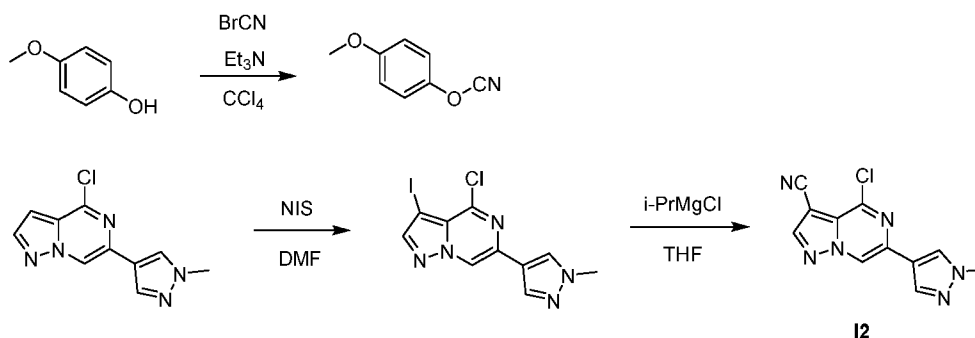


A aproximadamente 25 °C, se añadió POCl<sub>3</sub> (28 mL, 305 mmol) a una suspensión de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (7,3 g, 33,9 mmol) en MeCN (150 mL). Se calentó la mezcla a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 16 horas. Se eliminó al vacío la mayor parte del POCl<sub>3</sub>, se neutralizó el POCl<sub>3</sub> restante con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). El DCM combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto 11) (6,0 g, 76 % de rendimiento).

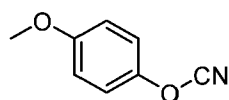
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

*m/z* = 234[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo de preparación 2: 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (Compuesto 12)



Etapa A: cianoéster de p-metoxifenol

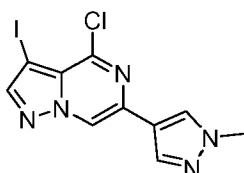


A 0 °C, se añadió lentamente trietilamina (12 mL, 85 mmol), gota a gota, a una solución de p-metoxifenol (10,0 g, 80,6 mmol) y bromuro de cianógeno (8,5 g, 80,6 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL). Durante el procedimiento de goteo, mantener la temperatura del sistema de reacción a un máximo de 10 °C. Continuar agitando a 0 °C durante 30 minutos y, después de la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, añadir agua para extinguir la reacción. La solución de reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó una vez con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (9,7 g, 81 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,18 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

*m/z* = 150[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: 4-cloro-3-yodo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

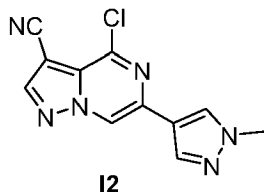


40

- A 20 °C, se añadió NIS (4,6 g, 20,55 mmol) a una solución de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (2,0 g, 8,56 mmol) en DMF (10 mL), se agitó a 20 °C durante 30 minutos, a 50 °C durante 90 minutos, se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante la noche. Precipitó una gran cantidad de sólido blanco, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se suspendió la torta del filtro con acetato de etilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g, 78 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

$m/z = 360[M+1]^+$ .

- 10 Etapa C: 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (Compuesto 12)



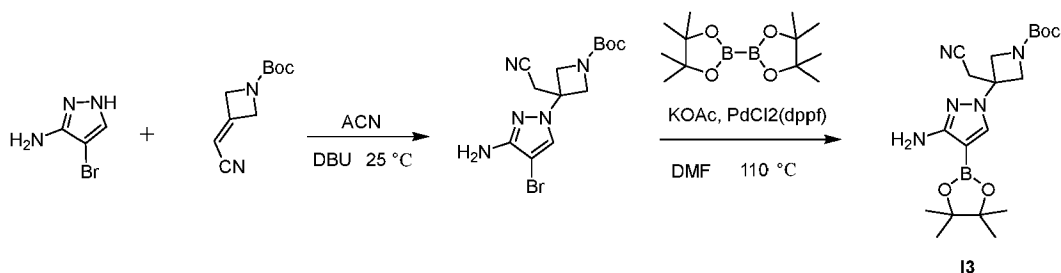
- 15 Bajo protección con N<sub>2</sub>, se añadió lentamente i-PrMgCl (2 M en THF, 3,7 mL, 7,34 mmol), gota a gota, a una solución de 4-cloro-3-yodo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (2,4 g, 6,7 mmol) en THF (20 mL). Durante la adición, mantener la temperatura del sistema de reacción por debajo de -20 °C y continuar agitando a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió lentamente cianoéster de p-metoxifenol (1,2 g, 8,0 mmol) al sistema de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C, y a continuación se elevó la temperatura del sistema de reacción hasta 25 °C durante 5 horas. Tras la finalización de la reacción,
- 20 supervisada mediante CCF, se extinguió la reacción añadiendo solución acuosa saturada de cloruro de amonio y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (compuesto 12) (1,2 g, 67 % de rendimiento).

25

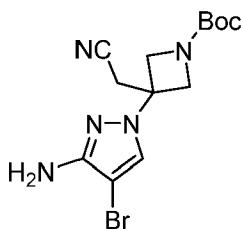
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

$m/z = 259[M+1]^+$ .

- 30 Ejemplo de preparación 3: éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico (Compuesto 13)



- 35 Etapa A: éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico



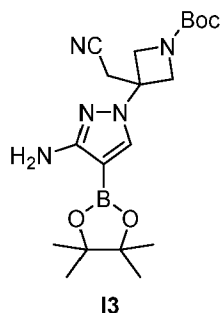
- 40 A 25 °C, se añadió 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (4,0 g, 24,8 mmol) y DBU (5,7 g, 37,2 mmol) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico (5,3 g, 27,3 mmol) en MeCN (60 mL). Después de agitar a 25 °C durante 18 horas, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,7 g,

98 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,45 (s, 9H). *m/z* = 356[M+1]<sup>+</sup>.

5

Etapa B: éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico (Compuesto I3)



10

A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (10,0 g, 39,3 mmol) y acetato de potasio anhidro (5,2 g, 52,4 mmol) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico (4,7 g, 13,2 mmol) en DMF (100 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (480 mg, 0,7 mmol) a la misma. A continuación, se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se protegió mediante un balón de nitrógeno a 110 °C. Después de reaccionar durante 2 horas, se finalizó la reacción mediante supervisión por CCF. Se extinguió la reacción añadiendo agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxílico (Compuesto I3) (750 mg, 14 % de rendimiento).

15

20

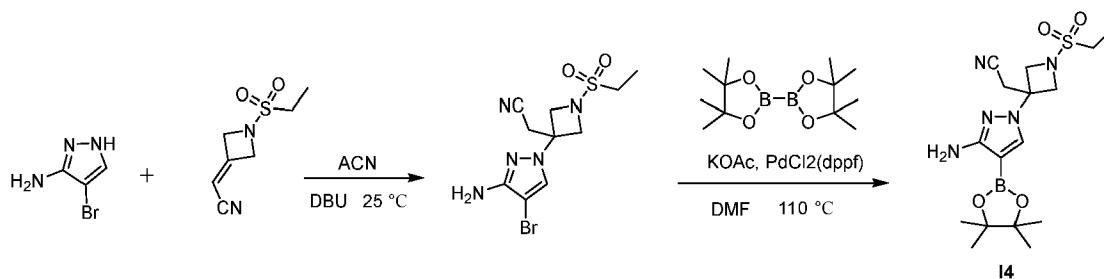
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 4,32 (m, 4H), 4,11 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (s, 12H).

*m/z* = 404[M+1]<sup>+</sup>.

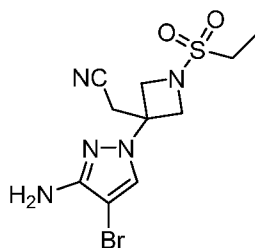
30

Ejemplo de preparación 4: 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetoneitrilo (Compuesto I4)



35

Etapa A: 2-(3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetoneitrilo



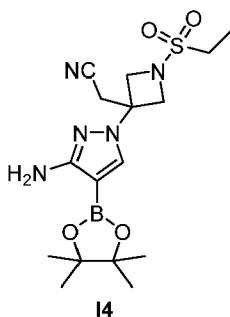
A 25 °C, se añadió amino-4-bromo-1H-pirazol (1,0 g, 6,2 mmol) y DBU (1,4 g, 9,3 mmol) a una solución de 3-(1-(etilsulfonil)azetidina-3-ilideno)acetoneitrilo (1,3 g, 6,8 mmol) en MeCN (20 mL). Después de agitar durante

18 horas a 25 °C, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,9 g, el rendimiento es 88 %).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,03 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z* = 348[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-acetonitrilo (Compuesto I4)

10

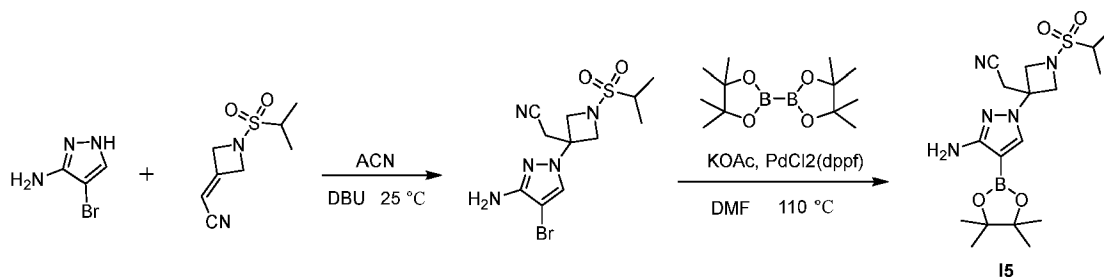


- 15 A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (4,2 g, 16,4 mmol) y acetato de potasio anhidro (2,2 g, 21,9 mmol) a una solución de 2-(3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo (1,9 g, 5,5 mmol) en DMF (30 mL), y se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (200 mg, 0,3 mmol) a la mezcla y a continuación se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 minutos, protegida por un balón de nitrógeno. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 2 horas y se finalizó mediante supervisión por CCF. Se extinguió la reacción añadiendo agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo (Compuesto I4) (320 mg, 15 % de rendimiento).

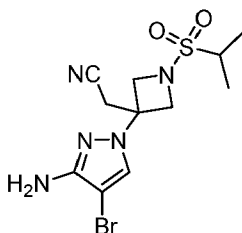
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,08 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H).

*m/z* = 396[M+1]<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo de preparación 5: 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropil-sulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo (Compuesto I5)



- 35 Etapa A: 2-(3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo



A 25 °C, se añadió 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (5,0 g, 30,9 mmol) y DBU (7,1 g, 46,3 mmol) a una solución

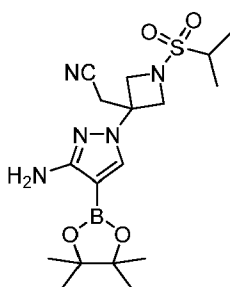
de 2-(1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-ilidén)acetonitrilo (6,8 g, 34 mmol) en MeCN (100 mL). Después de agitar a 25 °C durante 18 horas, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 g, 71 % de rendimiento).

5

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

10 [0153]m/z = 362[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)-acetonitrilo (Compuesto 15)



15

15

A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (16,9 g, 66,3 mmol) y acetato de potasio anhidro (8,7 g, 88,4 mmol) a una solución de 2-(3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (8,0 g, 22,1 mmol) en DMF (120 mL), y se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (812 mg, 1,1 mmol) a la mezcla y se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 minutos. Se mantuvo la reacción a 110 °C durante 2 horas con la protección de un balón de nitrógeno. Tras la finalización, supervisada mediante CCF, se extinguió la reacción añadiendo agua a la mezcla de reacción. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (Compuesto 15) (1,74 g, 19 % de rendimiento).

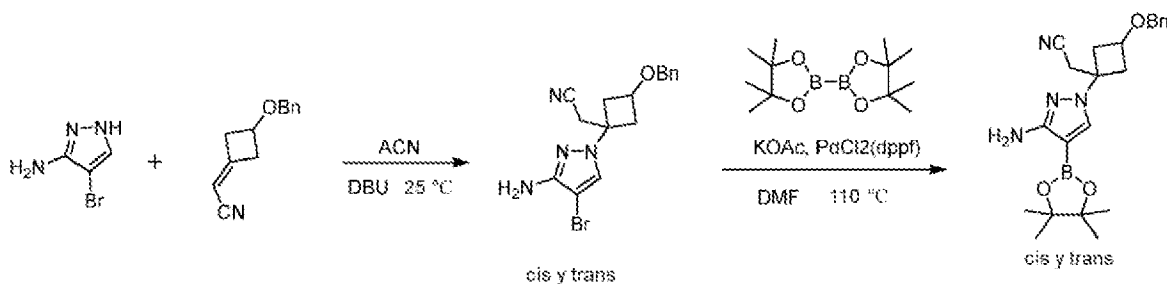
20

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,15 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,30 (s, 12H). m/z = 410[M+1]<sup>+</sup>.

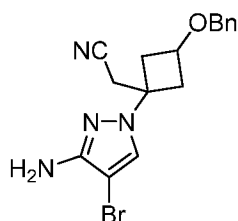
30

Ejemplo de preparación 6: 2-(1-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(benciloxi)ciclobutil)acetonitrilo (compuesto 16, cis y trans)



35

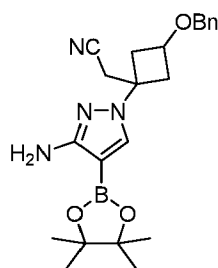
Etapa A: 2-(1-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(benciloxi)ciclobutil)acetonitrilo (cis y trans)



5 A 25 °C, se añadió 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (3,6 g, 22,2 mmol) y DBU (4,6 g, 30,2 mmol) a una solución de 2-(3-(benzoyloxi)ciclobutilideno)acetonitrilo (4,0 g, 20,1 mmol) en MeCN (30 mL). Después de agitar durante 18 horas a 25 °C, se concentró la mezcla, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,6 g, 56 % de rendimiento).

10  $m/z = 361[M+1]^+$ .

Etapa B: 2-(1-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(benzoyloxi)ciclobutil)acetonitrilo (compuesto I6, cis y trans)



15

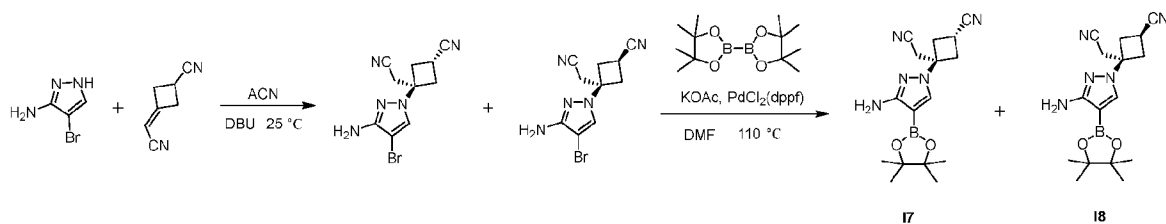
I6

20 A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (9,7 g, 38,1 mmol) y acetato de potasio anhidro (5,0 g, 50,8 mmol) a una solución de 2-(1-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(benzoyloxi)ciclobutil)acetonitrilo (cis y trans) (4,6 g, 12,7 mmol) en DMF (80 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (512 mg, 0,7 mmol) a la misma. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se protegió mediante un balón de nitrógeno a 110 °C. Después de reaccionar durante 2 horas, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar

25 2-(1-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(benzoyloxi)ciclobutil)acetonitrilo (compuesto I6, cis y trans) (412 mg, 8 % de rendimiento).

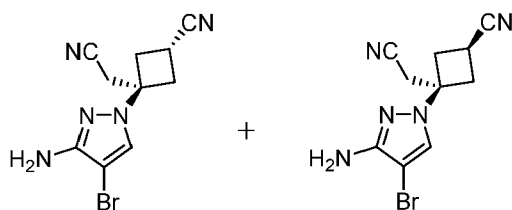
30  $m/z = 409[M+1]^+$ .

Ejemplo de preparación 7: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto I7) y (1s,3s)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto I8)



35

Etapa A: (1r,3r)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo y (1s,3s)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo



A 25 °C, se añadió 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (7,9 g, 48,7 mmol) y DBU (9,7 g, 63,5 mmol) a una solución de 3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (5,0 g, 42,3 mmol) en MeCN (60 mL). Después de agitar a 50 °C durante 18 horas, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante una columna cromatográfica para proporcionar (1r,3r)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (6,1 g, 51 % de rendimiento) y (1s,3s)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (4,1 g, 34 % de rendimiento).

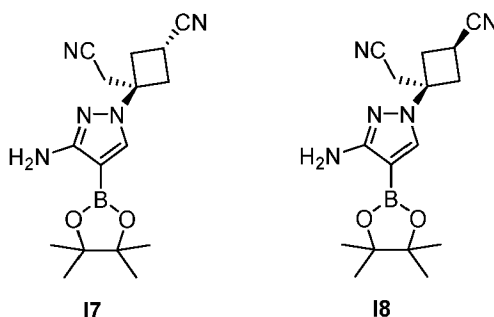
(1r,3r)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (s, 1H), 4,03-3,70 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H).

(1s, 3s)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H). m/z = 281[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto 17) y (1s,3s)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto 18)



25

A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (14,1 g, 55,7 mmol) y acetato de potasio anhidro (7,3 g, 74,2 mmol) a una solución de (1r,3r)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (6,1 g, 21,7 mmol) en DMF (80 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (680 mg, 0,9 mmol) a la misma. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se protegió mediante un balón de nitrógeno a 110 °C. Después de reaccionar durante 2 horas, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto 17) (1,4 g, 20 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 1,30 (s, 12H).

m/z = 328[M+1]<sup>+</sup>.

Utilizando (1s,3s)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (4,1 g, 14,6 mmol) para sustituir al (1r,3r)-3-(3-amino-4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo, se realizó el mismo procedimiento que anteriormente para proporcionar (1s,3s)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto 18) (450 mg, 9 % de rendimiento).

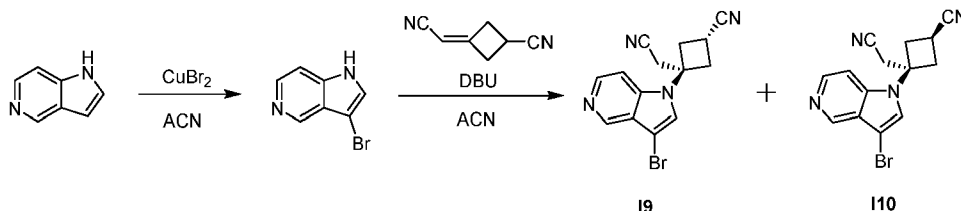
45

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

$m/z = 328[\text{M}+1]^+$ .

5

Ejemplo de preparación 8: (1*r*,3*r*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I9) y (1*s*,3*s*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I10)



10

Etapa A: 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridina



15

Se añadió bromuro cuproso (67,0 g, 0,3 mol) a 0 °C a una solución de 5-azaindol (11,8 g, 0,1 mol) en MeCN (100 mL). Se calentó la mezcla de reacción verde hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que desaparecieran las materias primas. Se redujo la temperatura de la mezcla de reacción hasta 0 °C con un baño de hielo y se añadió lentamente, gota a gota, una solución de amoníaco en metanol (7 N) a la mezcla para extinguir la reacción. Se elevó la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante 0,5 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera saturada (x1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 51 % de rendimiento).

20

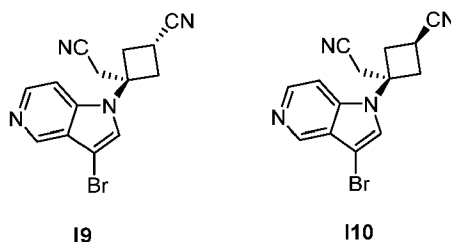
25

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,78-8,33 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

$m/z = 197[\text{M}+1]^+$ .

30

Etapa B: (1*r*,3*r*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto I9) y (1*s*,3*s*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (compuesto I10)



35

A 25 °C, se añadió 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridina (6,0 g, 30,5 mmol) y DBU (7,0 g, 5,0 mmol) a una solución de 3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (3,3 g, 27,7 mmol) en MeCN (40 mL). Después de agitar a 25 °C durante 48 horas, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (1*s*,3*s*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I10) (570 mg, 6 % de rendimiento) y (1*r*,3*r*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I9) (2,7 g, 28 % de rendimiento).

40

(1*s*,3*s*)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo:

45

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 3,39-3,30 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H).

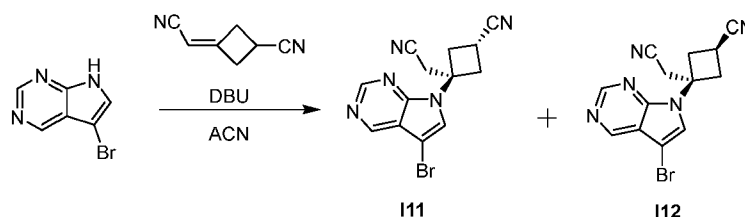
$m/z = 315[\text{M}+1]^+$ .

(1*r*,3*r*)-3-(3-bromo-1H-pirrol[3,2-*c*]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 4H), 2,97 (s, 2H).

*m/z* = 315[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo de preparación 9: (1*r*,3*r*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (Compuesto I11) y (1*s*,3*s*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (Compuesto I12)



A 25 °C, se añadió 5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (5,0 g, 25,2 mmol) y DBU (7,7 g, 50,4 mmol) a una solución de 3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (6,0 g, 50,4 mmol) en MeCN (40 mL). Después de agitar a 25 °C durante 48 horas, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (1*s*,3*s*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I12) (0,48 g, 6 % de rendimiento) y (1*r*,3*r*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (Compuesto I11) (2,2 g, 28 % de rendimiento).

(1*s*,3*s*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,10-3,06 (m, 2H).

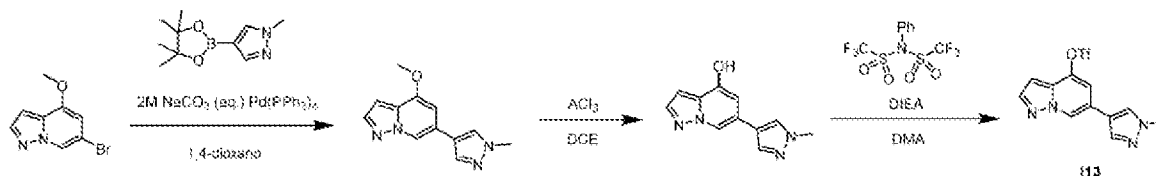
*m/z* = 316[M+1]<sup>+</sup>.

(1*r*,3*r*)-3-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H).

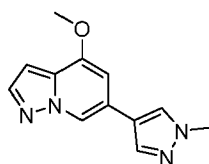
*m/z* = 316[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo de preparación 10: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-trifluorometanosulfonato (Compuesto I13)



40

Etapa A: 4-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina



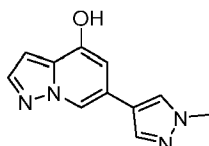
45

A 25 °C, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (6,6 mL, 13,2 mmol) y una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (105 mg, 0,09 mmol) a una solución de 6-bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina (1,0 g, 4,4 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,1 g, 5,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), y se ventiló con

- 5 nitrógeno tres veces. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 80 °C durante 6 horas bajo la protección de un balón de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se extinguió la reacción añadiendo agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 100 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$m/z=229[M+1]^+$ .

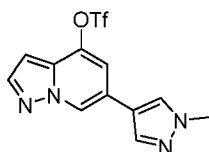
- 10 Etapa B: 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina



- 15 A 25 °C, se añadió tricloruro de aluminio (2,9 g, 22,0 mmol) a una solución de 4-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 4,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 horas bajo la protección de un balón de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se vertió lentamente la mezcla de reacción en agua helada para extinguir la y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 96 % de rendimiento), para utilización directamente en la siguiente reacción.

$m/z = 215[M+1]^+$ .

- 25 Etapa C: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-trifluorometanosulfonato (Compuesto I13)

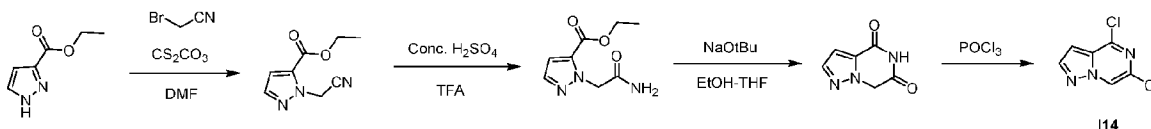


I13

- 30 A 25 °C, se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonil)imida (1,8 g, 5,0 mmol) y DIEA (1,4 mL, 8,4 mmol) a una suspensión de 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (0,9 g, 4,2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL). Se protegió la mezcla de reacción mediante un balón de nitrógeno y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se extinguió la mezcla reacción añadiendo lentamente agua, gota a gota, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-trifluorometanosulfonato (compuesto I13) (1,2 g, 70 % de rendimiento).

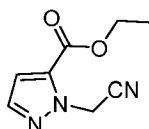
$m/z = 347[M+1]^+$ .

- 40 Ejemplo de preparación 11: 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto I14)



I14

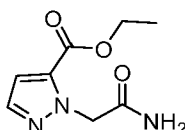
- 45 Etapa A: 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A 25 °C, se añadió carbonato de cesio (28,2 g, 86,4 mmol) a una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 g, 72,0 mmol) en DMF (100 mL). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, se añadió bromoacetonitrilo (9,5 g, 79,2 mmol) y se hizo reaccionar a 30 °C durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se vertió lentamente la mezcla de reacción en agua helada para extinguirla y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (6,3 g, 49 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

10  $m/z = 180[M+1]^+$ .

Etapa B: 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



15

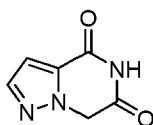
A 25 °C, se añadió lentamente, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (17,2 g, 176,0 mmol) a una solución de 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (6,3 g, 35,2 mmol) en TFA (30 mL). Se llevó a cabo la reacción a 25 °C durante 20 horas. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se eliminó el TFA al vacío. Se vertió lentamente el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (6,6 g, 95 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

20

$m/z = 198[M+1]^+$ .

25

Etapa C: pirazolo[1,5-a]pirazina-4,6(5H,7H)-diona



30

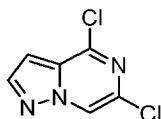
A 25 °C, se añadió una solución de etóxido de sodio (10 g, 105,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a una solución de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (6,6 g, 35,0 mmol) en etanol (100 mL). Se hizo reaccionar la mezcla a 70 °C durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH hasta aproximadamente 6 con ácido clorhídrico concentrado. Precipitó una gran cantidad de sólido blanco, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,8 g, 91 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

35

$m/z = 152[M+1]^+$ .

40

Etapa D: 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto I14)



I14

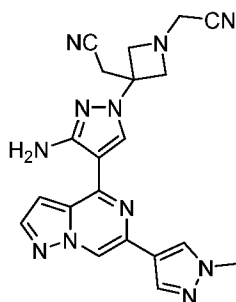
45

A aproximadamente 25 °C, se calentó una mezcla de pirazolo[1,5-a]pirazina-4,6(5H,7H)-diona (4,8 g, 31,8 mmol) en oxiclórico de fósforo (100 mL) a 120 °C durante aproximadamente 16 horas. Se eliminó la mayor parte del POCl<sub>3</sub> al vacío, y el POCl<sub>3</sub> restante se neutralizó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). La fase de DCM combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (Compuesto I14) (1,2 g, 20 % de rendimiento).

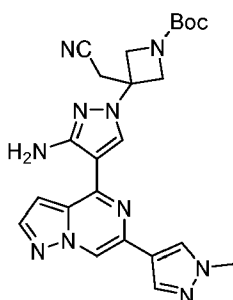
50

$m/z = 188[M+1]^+$ .

Ejemplo 1: 2,2'-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1,3-diil)-diacetónitrilo



5 Etapa A: éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxílico

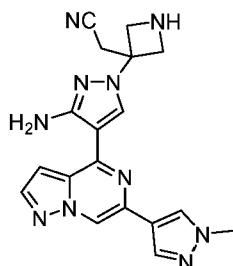


10 Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (288 mg, 1,23 mmol), éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxílico (747 mg, 1,85 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,85 mL) y 1,4-dioxano (20 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (183 mg, 0,3 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (502 mg, 86 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,49 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

25 m/z = 475[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: 2-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

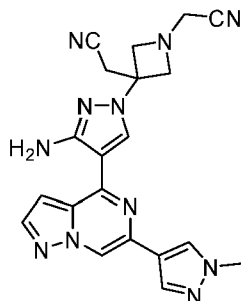


30 A aproximadamente 10 °C, se añadió lentamente, gota a gota, TFA (3 mL) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxílico (502 mg, 1,1 mmol) en DCM (20 mL). Después de aproximadamente 35 90 minutos, se concentró la mezcla. El residuo se concentró dos veces con tolueno y a continuación se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (396 mg, 100 % de rendimiento), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

$m/z = 375[M+1]^+$ .

Etapas C: 2,2'-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1,3-diil)-diacetonitrilo

5



Se añadió DIPEA (0,7 mL, 5,5 mmol) a una solución de 2-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (396 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 mL). A aproximadamente a 25 °C, se añadió bromoacetonitrilo (158 mg, 1,3 mmol). Después de aproximadamente 18 horas, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción para extinguir la reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (118 mg, 26 % de rendimiento).

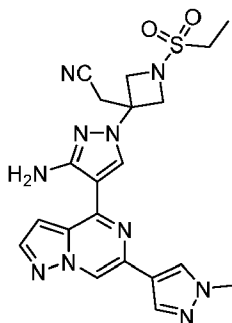
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H).

20

$m/z = 414[M+1]^+$ .

Ejemplo 2: 2-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo

25



Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (126 mg, 0,54 mmol), 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (320 mg, 0,81 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,8 mL) y 1,4-dioxano (10 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (80 mg, 0,11 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (55 mg, 22 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,23 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

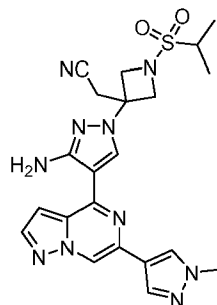
40

$m/z = 467[M+1]^+$ .

Ejemplo 3: 2-(3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-

45

(isopropilsulfonyl)-azetidín-3-il)acetonitrilo



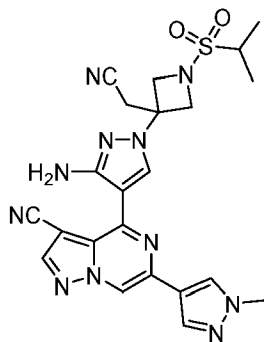
- 5 Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (195 mg, 0,83 mmol), 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (510 mg, 1,25 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,3 mL) y 1,4-dioxano (10 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (117 mg, 0,16 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C
- 10 durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (233 mg, 58 % de rendimiento).

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

20 m/z = 481[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4: 4-(3-amino-1-(3-(cianometil)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo



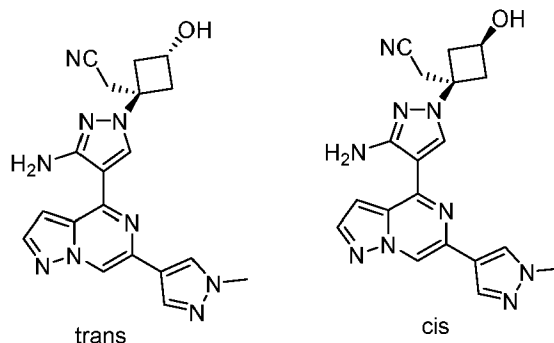
25

- Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (250 mg, 0,97 mmol), 2-(3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isopropilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (475 mg, 1,16 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,2 mL) y 1,4-dioxano (15 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (113 mg, 0,16 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (456 mg, 93 % de rendimiento).
- 30
- 35

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

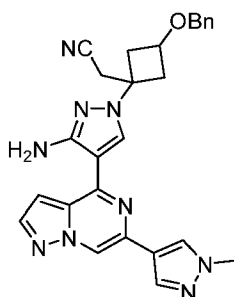
m/z = 506[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplos 5 y 6: 2-((1r,3s)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-ciclobutil)acetonitrilo (isómero trans) y 2-((1s,3r)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo (isómero cis)



5

Etapa A: 2-(1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(benciloxi)ciclobutil)-acetonitrilo



10

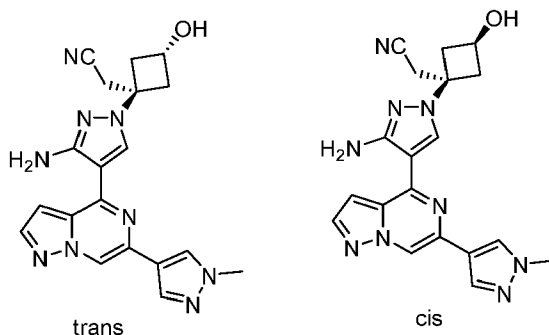
Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (213 mg, 0,91 mmol), 2-(1-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(benciloxi)ciclobutil)acetonitrilo (cis y trans) (410 mg, 1,0 mmol), solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (1,4 mL) y 1,4-dioxano (15 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (146 mg, 0,2 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 39 % de rendimiento).

15

20

$m/z = 480[M+1]^+$ .

25 Etapa B: 2-((1r,3s)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(hidroxiciclo-butil)acetonitrilo (isómero trans) y 2-((1s,3r)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo (isómero cis)



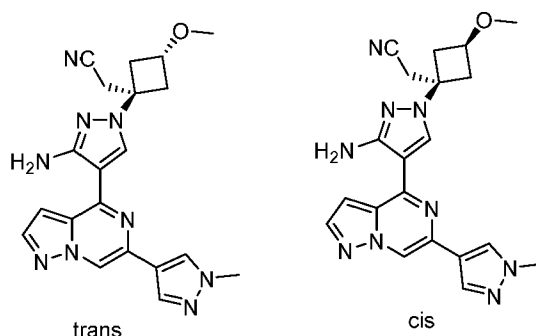
30

A aproximadamente 20 °C, se añadió el NaI secado al vacío (524 mg, 3,5 mmol) en lotes a una solución de 2-(1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-benciloxi)ciclobutil)acetonitrilo (170 mg, 0,35 mmol) en MeCN (20 mL). Se añadió TMSCI (380 mg, 3,5 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de NaI

y TMSCl a la mezcla de reacción y se mantuvo a aproximadamente 50 °C, con agitación, durante 8 horas. La reacción se supervisó mediante TLC hasta su finalización. La mezcla enfriada se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> enfriada con hielo que contenía tiosulfato de sodio pentahidratado para la extinción, se extrajo con acetato de etilo tres veces, y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (45 mg de trans, 60 mg de tris, 77 % de rendimiento total).

m/z = 390[M+1]<sup>+</sup>.

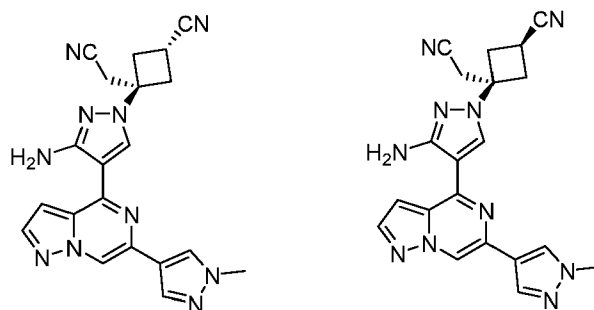
Ejemplos 7 y 8: 2-((1r,3s)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-ciclobutil)acetonitrilo (isómero trans) y 2-((1s,3r)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (isómero cis)



A temperatura ambiente, se disolvió 2-(1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo (cis y trans) (105 mg, 0,27 mmol) en una pequeña cantidad de THF (10 mL), y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (261 mg, 0,81 mmol), solución acuosa de NaOH 1 M (3 mL) y sulfato de dimetilo (170 mg, 1,35 mmol) al mismo. Se selló el matraz de reacción y se agitó enérgicamente a 20 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadió sulfato de dimetilo (170 mg, 1,35 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (261 mg, 0,81 mmol) adicional y se mantuvo la reacción a aproximadamente 20 °C, con agitación enérgica, durante aproximadamente 2 horas. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-((1r,3s)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (trans) (28 mg, 26 % de rendimiento) y 2-((1s,3r)-1-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (cis) (40 mg, 37 % de rendimiento).

m/z = 404[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplos 9 y 10: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(ciano-metil)ciclobutil-1-carbonitrilo y (1s,3s)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo



trans cis

Se añadió a un matraz 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (234 mg, 1,0 mmol), (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (359 mg, 1,1 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,5 mL) y 1,4-dioxano (15 mL). Haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla durante 3 minutos, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (146 mg, 0,2 mmol) a la mezcla. Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos. Se llevó a cabo

la reacción a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (130 mg, 33 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H).

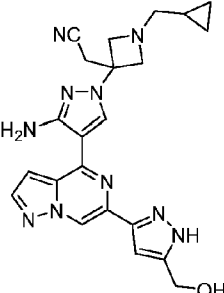
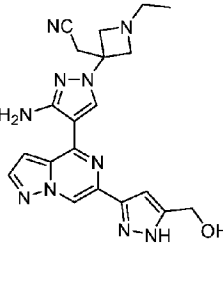
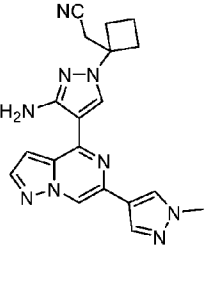
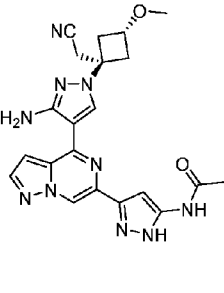
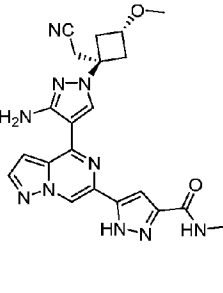
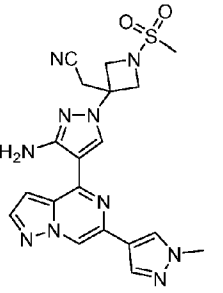
*m/z* = 399[M+1]<sup>+</sup>.

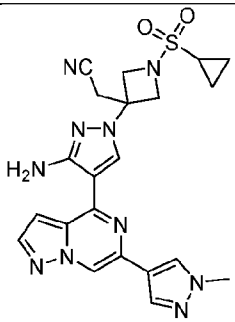
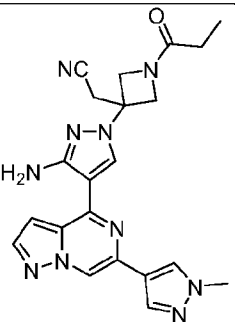
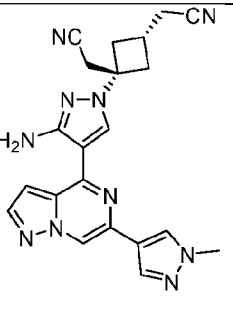
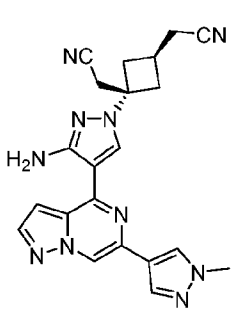
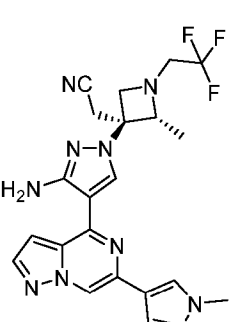
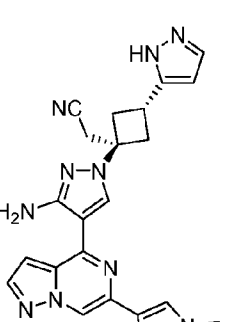
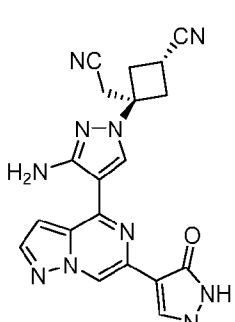
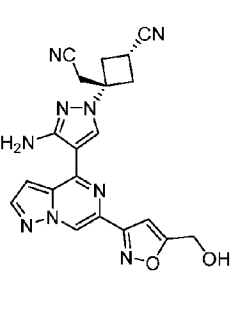
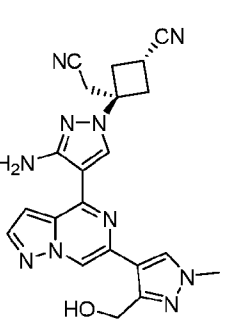
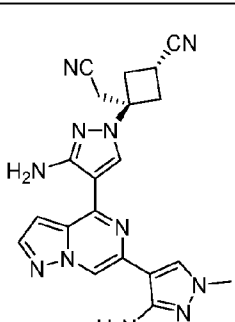
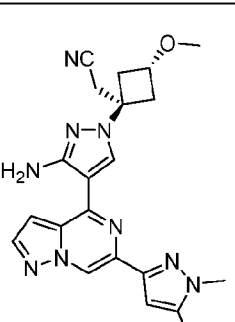
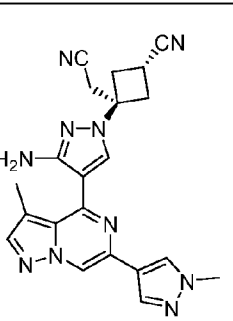
Se sustituyó el (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo por (1*s*,3*s*)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (450 mg, 1,4 mmol) para realizar los mismos procedimientos y proporcionar (1*s*,3*s*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (188 mg, 38 % de rendimiento).

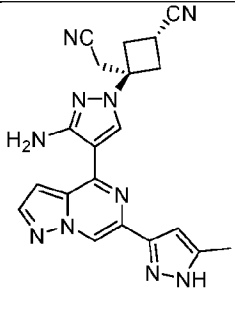
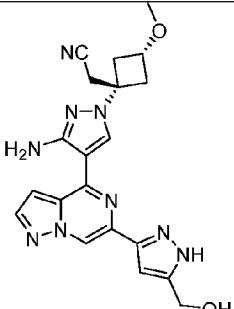
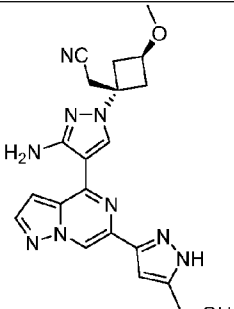
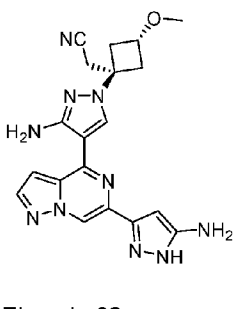
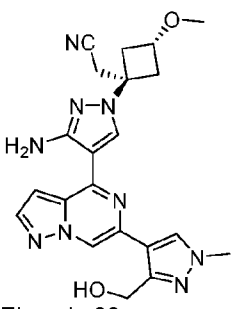
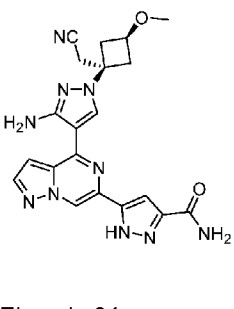
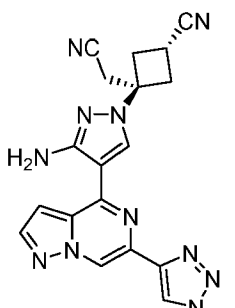
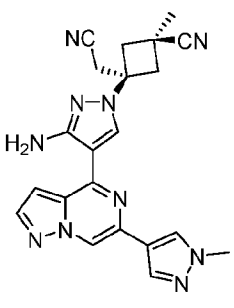
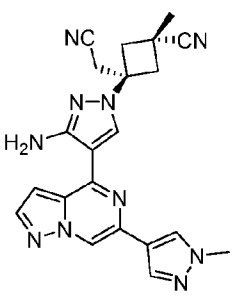
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H).

*m/z* = 399[M+1]<sup>+</sup>.

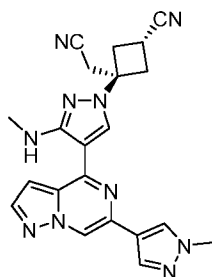
Sintetizar los compuestos de ejemplo de la tabla siguiente con referencia a los métodos de síntesis de los productos intermedios y compuestos de ejemplo anteriores.

 <p>Ejemplo 11 <i>m/z</i> = 445[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 12 <i>m/z</i> = 419[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 13 <i>m/z</i> = 374[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 14 <i>m/z</i> = 447[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 15 <i>m/z</i> = 447[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 16 <i>m/z</i> = 453[M+1]<sup>+</sup></p>

 <p>Ejemplo 17 m/z = 479[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 18 m/z = 431[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 19 m/z = 413[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 20 m/z = 413[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 21 m/z = 471[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 22 m/z = 440[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 23 m/z = 415[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 24 m/z = 416[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 25 m/z = 429[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 26 m/z = 414[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 27 m/z = 419[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 28 m/z = 413[M+1]<sup>+</sup></p>

 <p>Ejemplo 29 m/z = 399[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 30 m/z = 420[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 31 m/z = 420[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 32 m/z = 405[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 33 m/z = 434[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 34 m/z = 433[M+1]<sup>+</sup></p>
 <p>Ejemplo 35 m/z = 400[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 36 m/z = 413[M+1]<sup>+</sup></p>	 <p>Ejemplo 37 m/z = 413[M+1]<sup>+</sup></p>

Ejemplo 38: (1*r*,3*r*)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-3-(metilamino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



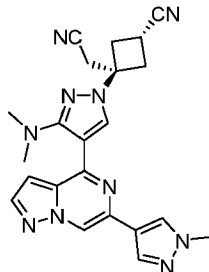
5

10 A 25 °C, se añadió ácido metilborónico (22 mg, 0,38 mmol), piridina (40 mg, 0,52 mmol) y acetato de cobre (68 mg, 0,38 mmol) a una solución de (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (50 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL). Se llevó a cabo la reacción a 110 °C durante 4 horas, bajo protección con nitrógeno, y se supervisó mediante CCF hasta su finalización. A continuación, se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante

cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 16 % de rendimiento).

$m/z = 413[M+1]^+$ .

- 5 Ejemplo 39: (1*r*,3*r*)-3-(cianometil)-3-(3-(dimetilamino)-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



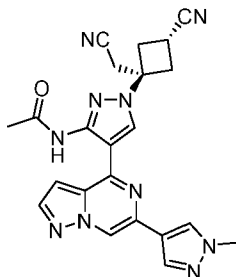
- 10 A 25 °C, se añadió DCM (3 mL) a una mezcla de (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (50 mg, 0,13 mmol) en MeOH (6 mL) para ayudar a la disolución, a la que se añadió solución acuosa de formaldehído (37 %) (70 mg, 0,86 mmol) y una cucharada pequeña de paladio sobre carbono al 10 %, y se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se filtró el sistema de reacción, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 36 % de rendimiento).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,81 (s, 6H).

20  $m/z = 427[M+1]^+$ .

Ejemplo 40: N-(1-((1*r*,3*r*)-3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida

25



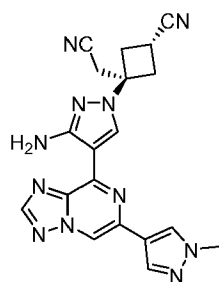
- 30 A 25 °C, se añadió cloruro de acetilo (205 mg, 2,6 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (9 mg, 0,07 mmol) a una solución de (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (50 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 mL). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas bajo protección con nitrógeno. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 87 % de rendimiento).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,49 (brs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,33 (brs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,32-1,92 (m, 3H).

40  $m/z = 441[M+1]^+$ .

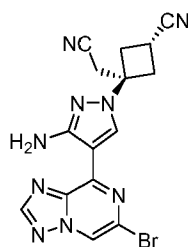
Ejemplo 41: (1*r*,3*r*)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina-8-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo

45



Etapa A: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo

5



A 25 °C, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,1 mL, 2,16 mmol) y una cantidad catalítica de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (59 mg, 0,08 mmol) a una solución de 6,8-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0,72 mmol) y (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (285 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se ventilo con nitrógeno tres veces, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 49 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

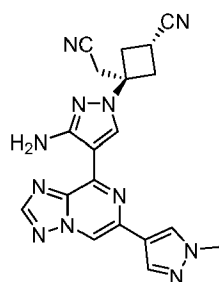
10

15

$m/z = 398[M+1]^+$ .

20

Etapa B: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(ciano-metil)ciclobutano-1-carbonitrilo



25

A 25 °C, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,5 mL, 1,0 mmol) y una cantidad catalítica de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (30 mg, 0,04 mmol) a una solución de (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (140 mg, 0,35 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (87 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se ventilo con nitrógeno tres veces, se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 43 % de rendimiento).

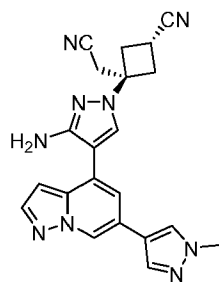
30

35

$m/z = 400[M+1]^+$ .

Ejemplo 42: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutano-1-carbonitrilo

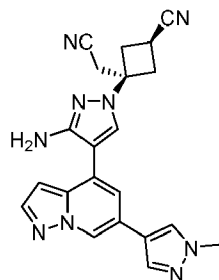
40



5 A 25 °C, se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,5 mL, 1,0 mmol) y una cantidad catalítica de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (22 mg, 0,03 mmol) a una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-4-trifluorometanosulfonato (100 mg, 0,3 mmol) y (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (95 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se ventiló con nitrógeno tres veces, se hizo reaccionar a 90 °C durante 4 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 37 % de rendimiento).

15  $m/z = 398[M+1]^+$ .

Ejemplo 43: (1s,3s)-3-(3-amino-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo



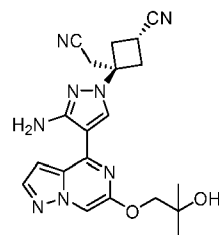
20

A 25 °C, se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (0,7 mL, 1,4 mmol) y una cantidad catalítica de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (22 mg, 0,03 mmol) a una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-4-trifluorometanosulfonato (100 mg, 0,3 mmol) y (1s,3s)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (95 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se ventiló con nitrógeno tres veces, se hizo reaccionar a 90 °C durante 4 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 50 % de rendimiento).

30

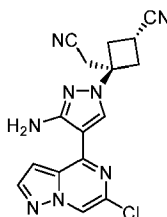
$m/z = 398[M+1]^+$ .

35 Ejemplo 44: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo



40 Etapa A: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-

carbonitrilo

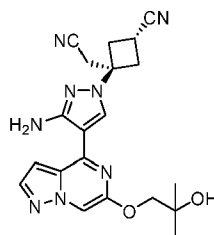


- 5 A 25 °C, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (3,2 mL, 6,39 mmol) y una cantidad catalítica de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (154 mg, 0,21 mmol) a una solución 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (400 mg, 2,13 mmol) y (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5 -tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (838 mg, 2,56 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se ventiló con nitrógeno tres veces, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno,
- 10 se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 42 % de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

15 m/z = 353[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo

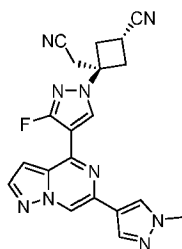
20



- 25 A 25 °C, se añadió a un tubo sellado (1r,3r)-3-(3-amino-4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (100 mg, 0,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1,0 mmol), óxido de 2,2-dimetilpropileno (25 mg, 0,34 mmol) y DMF (10 mL), y se hicieron reaccionar a 60 °C durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, supervisada mediante CCF, se extinguió la mezcla de reacción añadiendo agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 30 % de rendimiento).
- 30

m/z = 407[M+1]<sup>+</sup>.

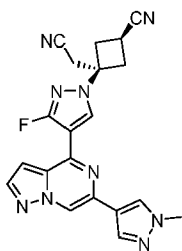
35 Ejemplo 45: (1r,3r)-3-(3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo



- 40 Con referencia al método de síntesis del Ejemplo 9, la materia prima de (1r,3r)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo se sustituyó por (1r,3r)-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo.

m/z = 402[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 46: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-ciclobutano-1-carbonitrilo



5

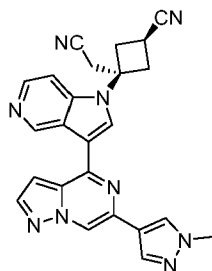
Con referencia al método de síntesis del Ejemplo 10, la materia prima de (1s,3s)-3-(3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo se sustituyó por (1s,3s)-3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo.

10

$m/z = 402[M+1]^+$ .

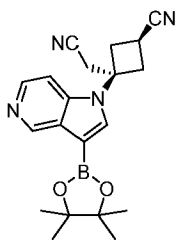
Ejemplo 47: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirrol-3,2-c)piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

15



Etapas A: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3,2-c)piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

20



A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (0,94 g, 3,6 mmol) y acetato de potasio anhidro (0,53 g, 5,4 mmol) a una solución de (1s,3s)-3-(3-bromo-1H-pirrol-3,2-c)piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (0,57 g, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (146 mg, 0,2 mmol) a la misma. Se sopló la mezcla con burbujeo de nitrógeno y se ventiló durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 95 °C durante 12 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción y la mezcla obtenida se utilizó directamente en la siguiente reacción.

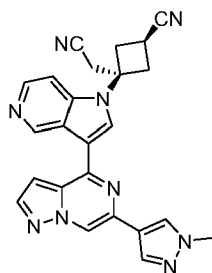
25

30

$m/z = 363[M+1]^+$ .

Etapas B: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirrol-3,2-c)piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

35

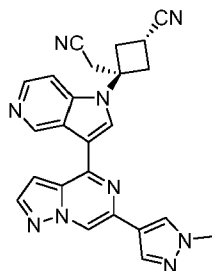


Se enfrió la mezcla de la etapa A anterior hasta temperatura ambiente y se añadió 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (250 mg, 1,1 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (2,3 mL) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (110 mg, 0,15 mmol) al sistema de reacción. Se hizo burbujear el sistema de reacción con nitrógeno durante 3 minutos, se hizo reaccionar a 95 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la desaparición de las materias primas, se añadió agua para diluir la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 42 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,42 (brs, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H).

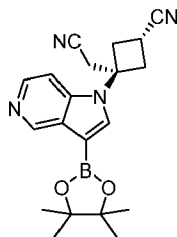
m/z = 434[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 48: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



Etapa A: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

25

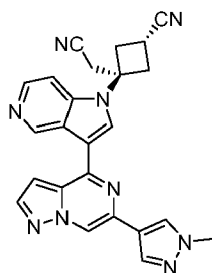


A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (2,4 g, 9,5 mmol) y acetato de potasio anhidro (0,75 g, 7,6 mmol) a una solución de (1r,3r)-3-(3-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-3-(cianometil)ciclobutil-1-carbonitrilo (1,2 g, 3,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (278 mg, 0,4 mmol) a la misma. Se sopló la mezcla con burbujeo de nitrógeno y se ventiló durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 95 °C durante 12 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción y la mezcla obtenida se utilizó directamente en la siguiente etapa.

m/z = 363[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

40

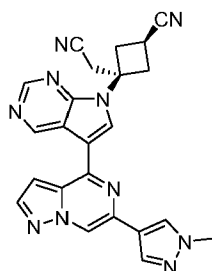


- 5 Se enfrió la mezcla obtenida en la etapa A hasta temperatura ambiente y se añadió 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (355 mg, 1,5 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (2,3 mL) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (110 mg, 0,15 mmol) al sistema de reacción. Se hizo burbujear el sistema de reacción con nitrógeno durante 3 minutos, se hizo reaccionar a 95 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la desaparición de las materias primas, se añadió agua para diluir la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 30 % de rendimiento).

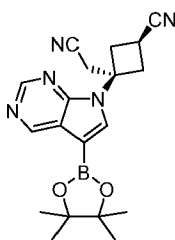
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H).

m/z = 434[M+1]<sup>+</sup>.

- 20 Ejemplo 49: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



- 25 Etapa A: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

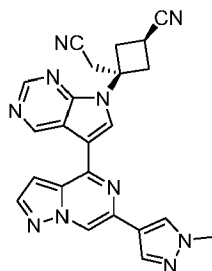


- 30 A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (0,77 g, 3,0 mmol) y acetato de potasio anhidro (0,45 g, 4,6 mmol) a una solución de (1s,3s)-3-(5-bromo-7H-pirrol-2-il)pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobut-1-carbonitrilo (0,48 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (110 mg, 0,2 mmol) a la misma. Se sopló la mezcla con burbujeo de nitrógeno y se ventiló durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 95 °C durante 12 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción y la mezcla obtenida se utilizó directamente en la siguiente etapa.

m/z = 364[M+1]<sup>+</sup>.

- 40 Etapa B: (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

d]pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

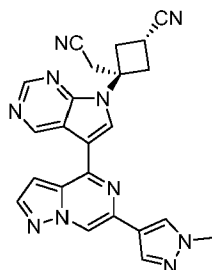


5 Se enfrió la mezcla obtenida en la etapa A anterior hasta temperatura ambiente y se añadió 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (200 mg, 1,1 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (1,9 mL) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (100 mg, 0,14 mmol) al sistema de reacción. Se hizo burbujear el sistema de reacción con nitrógeno durante 3 minutos, se hizo reaccionar a 95 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la desaparición de las materias primas, se añadió agua para diluir la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 40 % de rendimiento).

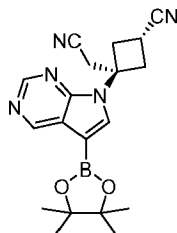
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H).

m/z = 435[M+1]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 50: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



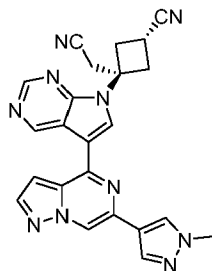
25 Etapa A: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclobutano-1-carbonitrilo



30 A 25 °C, se añadió diborato de pinacol (2,0 g, 7,9 mmol) y acetato de potasio anhidro (1,1 g, 11,2 mmol) a una solución de (1r,3r)-3-(5-bromo-7H-pirrol-3,2-d]pirimidin-7-il)-3-(cianometil)ciclobut-1-carbonitrilo (1,0 g, 3,2 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). Se hizo burbujear la mezcla con nitrógeno durante 3 minutos y se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (250 mg, 0,34 mmol) a la misma. Se sopló la mezcla con burbujeo de nitrógeno y se ventiló durante 3 minutos. Se llevó a cabo la reacción a 95 °C durante 12 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la finalización de la reacción y la mezcla obtenida se utilizó directamente en la siguiente etapa.

40 m/z = 364[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



5

Se enfrió la mezcla obtenida en la etapa A anterior hasta temperatura ambiente y se añadió 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (400 mg, 1,7 mmol), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (2,3 mL) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (100 mg, 0,14 mmol) al sistema de reacción. Se hizo burbujear el sistema de reacción con nitrógeno durante 3 minutos, se hizo reaccionar a 95 °C durante 2 horas, bajo la protección de un balón de nitrógeno, y a continuación se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. Se supervisó mediante CCF la desaparición de las materias primas, se añadió agua para diluir la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 54 % de rendimiento).

10

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H).

20

m/z = 435[M+1]<sup>+</sup>.

#### Evaluación de los compuestos

25

Actividades inhibitoras de los compuestos sobre JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 (CI<sub>50</sub>)

La actividad inhibitora de los compuestos sobre la cinasa de la familia JAK se analizó con el ensayo de desplazamiento de movilidad (MSA). La plataforma de cribado es una tecnología de chips microfluídicos basada en MSA, que aplica el concepto básico de la electroforesis capilar al ámbito microfluídico. El sustrato utilizado en el experimento es un polipéptido marcado con fluorescencia. Bajo la catálisis de la cinasa en el sistema de reacción, el sustrato es transformado en un producto, y la carga cambia en consecuencia. La tecnología MSA podría detectar el sustrato y el producto con carga diferente por separado.

30

La operación se describe como se indica a continuación:

35

se disolvió un compuesto (polvo) en DMSO al 100 % para preparar una solución de almacenamiento 10 mM. El compuesto tenía una concentración de prueba inicial de 10 000 nM o 1000 nM, y se diluyó en serie 3 o 4 veces para obtener 10 concentraciones. Detección por duplicado. Se utilizó baricitinib (Selleckchem, Cat. S2851) como control positivo. El compuesto diluido en serie se mezcló con cinasa JAK1/JAK2/JAK3/Tyk2 (Cama, Cat. 08-144/08-045/08-046/08-147), con una concentración final de 5 nM/0,125 nM/0,5 nM/2,5 nM, en una placa Optiplat-384F y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se añadió ATP, con una concentración final de 1 mM 3 μM, y Kinase Substrate 30 (GL Biochem, Cat. 117885), y se mezcló bien. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió solución de prueba Stop para detener la reacción y se leyó la tasa de conversión mediante Caliper EZ Reader II

40

45

Análisis de los datos:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\% \text{ de conversión}_{\text{máx}} - \% \text{ de conversión}_{\text{muestra}}}{\% \text{ de conversión}_{\text{máx}} - \% \text{ de conversión}_{\text{mín}}} \times 100$$

50

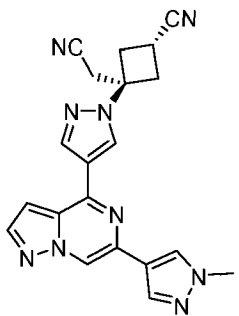
% de conversión<sub>muestra</sub>: lectura de la tasa de conversión de la muestra;

% de conversión\_mín: valor medio del control negativo, que representa la lectura de la tasa de conversión sin actividad de cinasa;

- 5 % de conversión\_máx: valor medio del control positivo, que representa la lectura de la tasa de conversión sin inhibición del compuesto.

- 10 Ajuste de la curva dosis-respuesta: tomando el valor logarítmico de la concentración como eje X y la tasa de inhibición porcentual como eje Y, se ajustó la curva dosis-respuesta mediante el programa informático de análisis GraphPad Prism 5 (log(inhibidor) frente a la respuesta - Pendiente de la variable), por tanto, se obtuvo el valor de Cl<sub>50</sub> de cada compuesto sobre la inhibición de la actividad de cinasa.

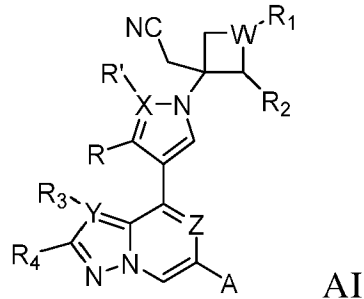
Tabla 1. Actividades inhibitoras de los compuestos sobre las cinasas

Compuestos	TyK2	JAK2	Selectividad de JAK2/TyK2
	Cl <sub>50</sub> (nM)	Cl <sub>50</sub> (nM)	
	11	47	4,3
Ejemplo 1	0,42	88	210
Ejemplo 2	0,38	64	168
Ejemplo 3	2,1	77	36,6
Ejemplo 4	1755	N/A	N/A
Ejemplo 9	0,17	14	82,4
Ejemplo 10	0,13	0,25	1,9
Ejemplo 38	0,33	6,7	20
Ejemplo 39	3,7	200	54
Ejemplo 40	139	N/A	N/A
Ejemplo 41	37	N/A	N/A
Ejemplo 42	375	N/A	N/A
Ejemplo 43	43	N/A	N/A
Ejemplo 47	186	N/A	N/A
Ejemplo 48	0,36	8,1	22,5
Ejemplo 49	118	N/A	N/A
Ejemplo 50	0,41	10	24,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (AI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,

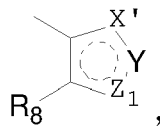
5



en donde,

10 WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

A representa -OR'' o



15

donde X', Y, y Z<sub>1</sub> representan independientemente -O-, -S-, -(CO)-, -(CS)-, -(CR<sub>6</sub>)=, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -N= o -(NR<sub>6</sub>)-, y hacen del anillo de cinco miembros formado un anillo instaurado; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, mercaptoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub> o -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

20

R'' representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo, metoxi o amino;

R representa halógeno, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, o R', R y los átomos sobre el anillo a los que están conectados forman un anillo heteroaromático de seis miembros;

25

XR' representa -(N)- o -(CR')-; cuando XR' representa -(CR')-, R', R y los átomos sobre el anillo a los que están conectados forman un anillo heteroaromático de seis miembros;

30

YR<sub>3</sub> representa -(N)- o -(CR<sub>3</sub>)-;

Z representa -N- o -CR<sub>3</sub>-;

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'<sub>1</sub>, donde R'<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

35

R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o amino;

40

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'<sub>8</sub>, donde R'<sub>8</sub> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

45

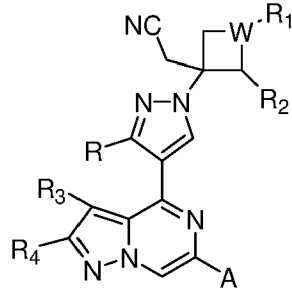
R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

los sustituyentes de los grupos anteriores, si los hay, se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

50

2. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,



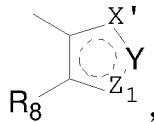
I

5 en donde,

WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

A representa

10



15

donde X', Y, y Z<sub>1</sub> representan independientemente -O-, -S-, -(CO)-, -(CS)-, -(CR<sub>6</sub>)=, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -N= o -(NR<sub>6</sub>)-, y hacen del anillo de cinco miembros formado un anillo instaurado; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, mercaptoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub> o -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

20

R representa -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'<sub>1</sub>, donde R'<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

25

R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o amino;

30

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'<sub>8</sub>, donde R'<sub>8</sub> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

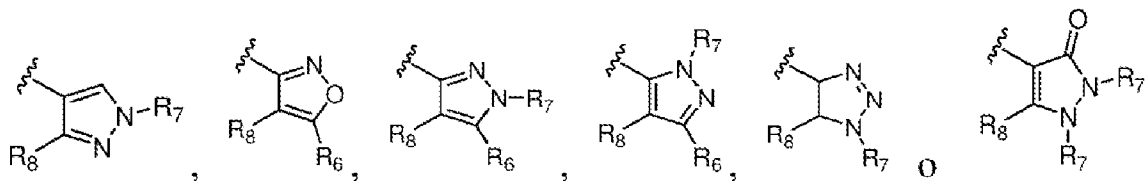
R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

35

los sustituyentes de los grupos anteriores, si los hay, se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

40

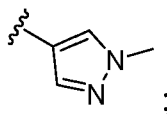
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde A representa uno de los grupos siguientes:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

45

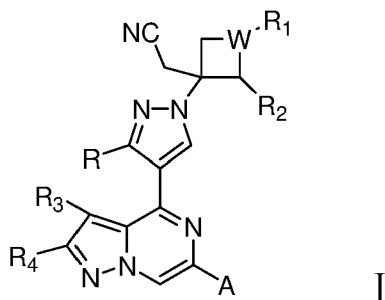
4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde A representa el grupo siguiente:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

5

5. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo,



10

en donde,

WR<sub>1</sub> representa -(CR<sub>5</sub>R<sub>1</sub>)- o -(NR<sub>1</sub>)-;

15

A representa -OR", donde R" representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo, metoxi o amino;

R representa halógeno, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

20

R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>', donde R<sub>1</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, -NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>, -CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -COR<sub>9</sub>, -SOR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

25

R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, amino;

R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>', donde R<sub>8</sub>' representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, y n representa un número entero de 0 a 4;

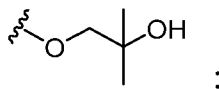
30

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

los sustituyentes de los grupos anteriores, si los hay, se pueden seleccionar de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>3-20</sub>, grupo éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-acilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, nitro, amido o ciano.

35

6. El compuesto según la reivindicación 1 o 5, en donde A representa el grupo siguiente:



40

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R representa -NH<sub>2</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

45

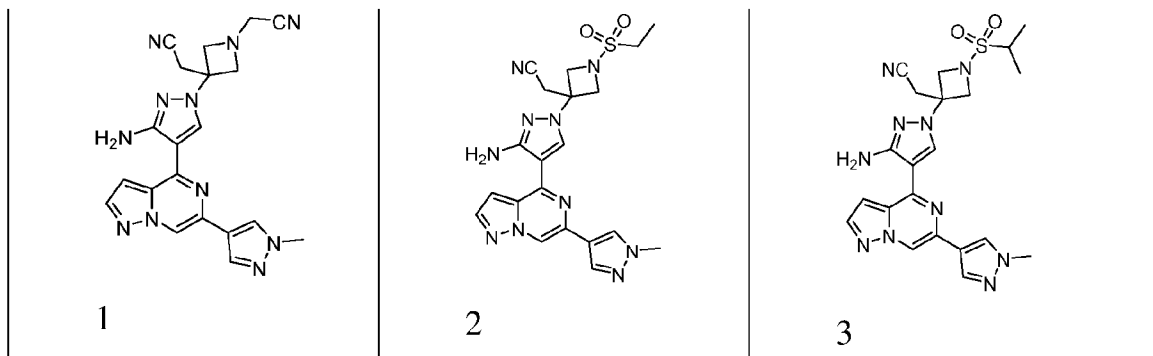
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sub>1</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>' y n representa 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

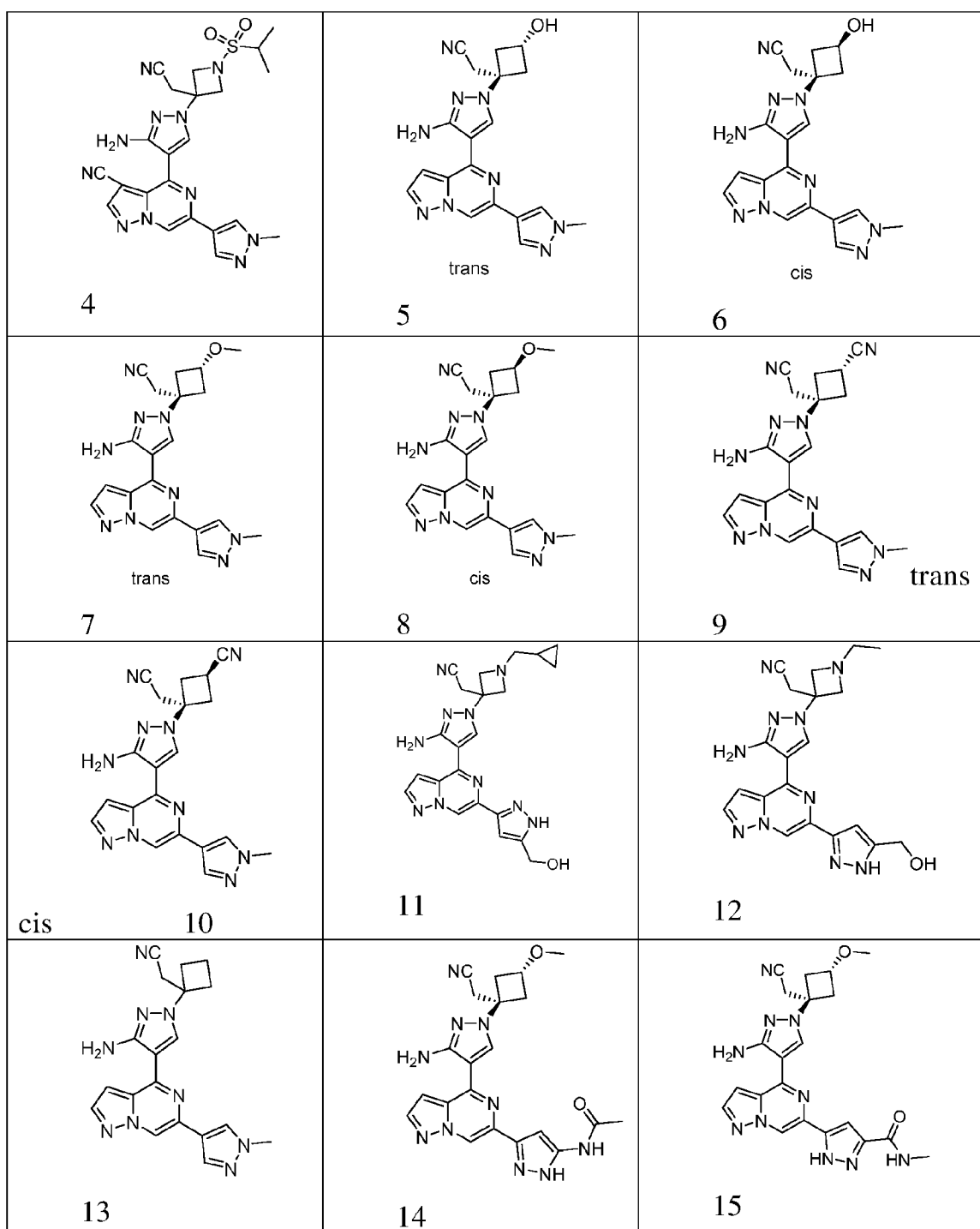
50

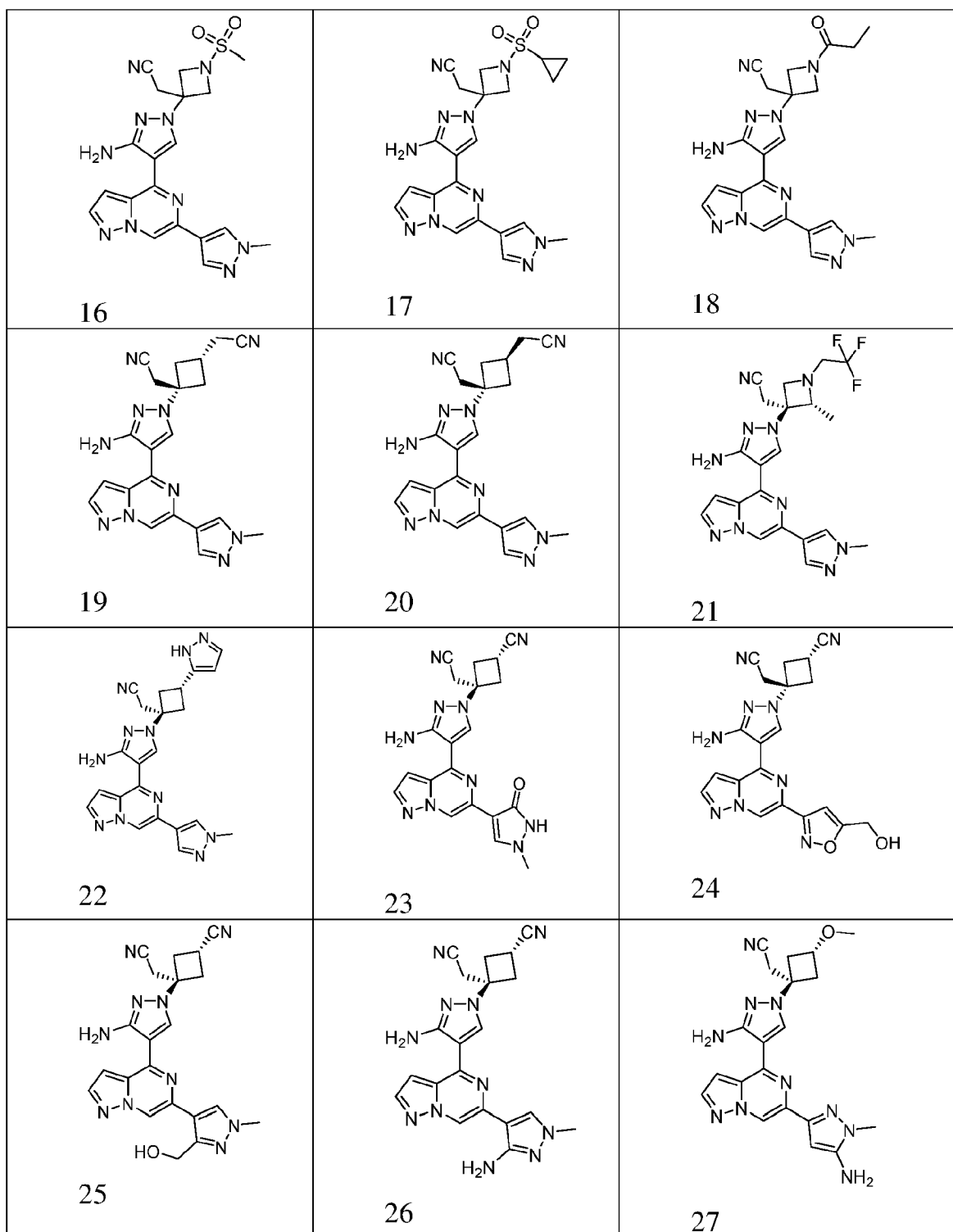
9. El compuesto según la realización 8, en donde R<sub>1</sub>' representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

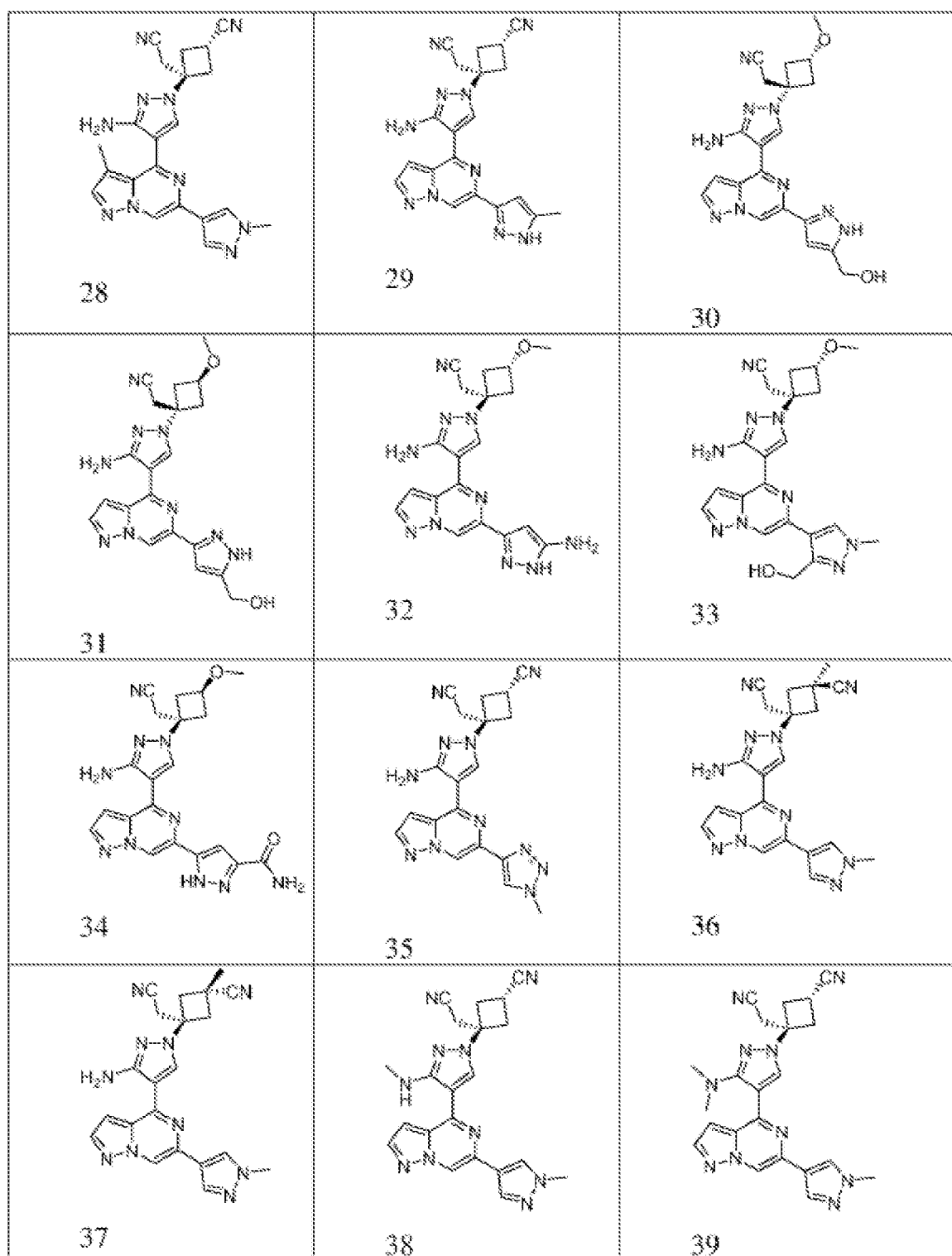
haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo C<sub>3-5</sub>, -COR<sub>9</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; donde R<sub>9</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

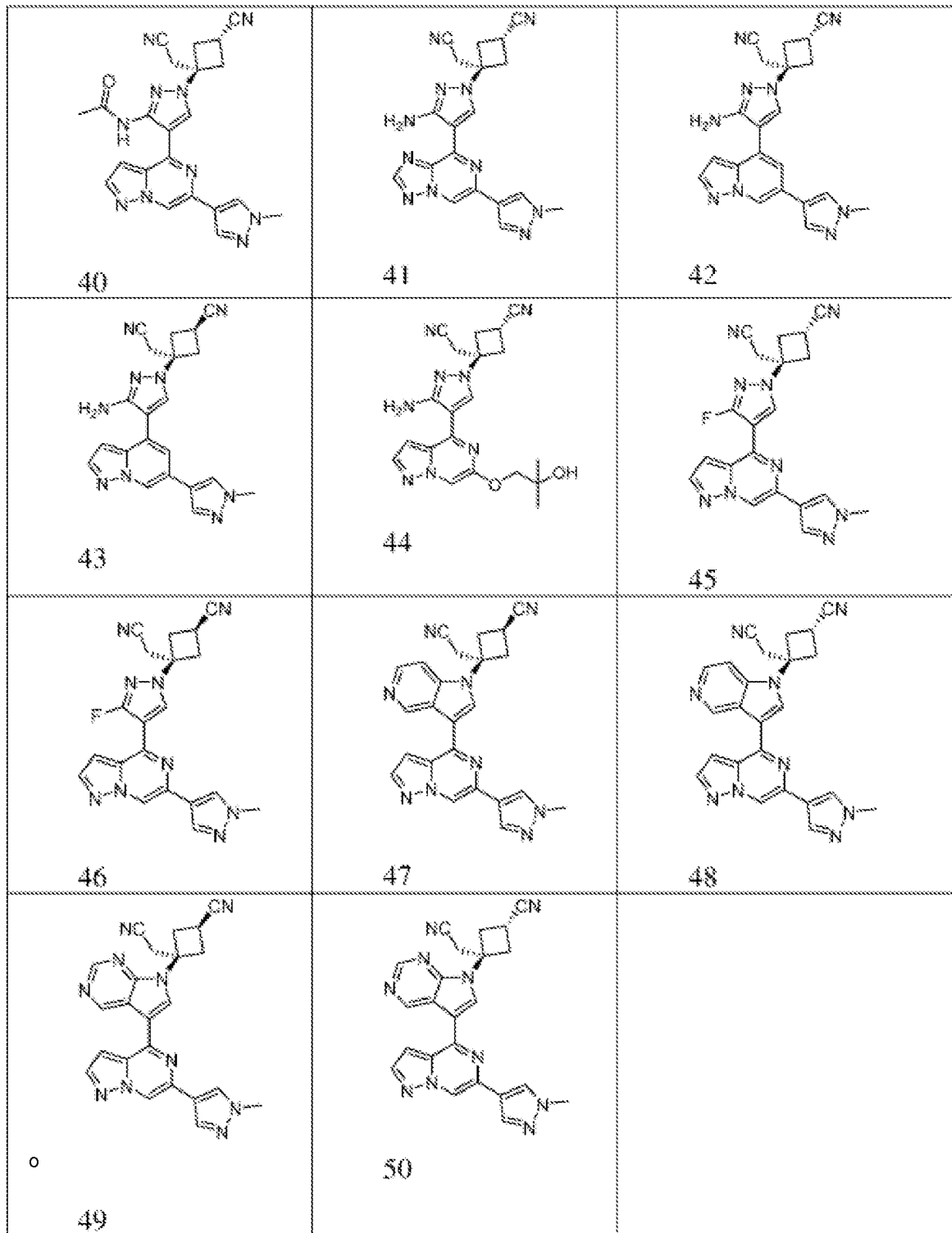
5 10. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el compuesto siguiente:











y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por JAK.

13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, para utilización según la reivindicación 12, en donde la JAK es Tyk2.
- 5 14. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, para utilización según la reivindicación 12 o 13, en donde las enfermedades mediadas por JAK comprenden tumores o enfermedades autoinmunitarias.
- 10 15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o compuesto marcado isotópicamente del mismo, para utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde las enfermedades mediadas por JAK comprenden leucemia, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de colon, linfoma, tumores mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de injerto contra hospedador, uveítis no infecciosa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo, prurito, esclerodermia, alopecia areata, alopecia total, alopecia universal, alopecia androgénica, enfermedad de Behcet o síndromes de ojo seco.