

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 946**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2020 PCT/US2020/047767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2021 WO21041392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2020 E 20858240 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 4021452**

54 Título: **Compuestos (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino sustituidos útiles como inhibidores de JAK1**

30 Prioridad:

**26.08.2019 US 201962891706 P**

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

**02.07.2024**

73 Titular/es:

**CHEMWERTH INC (100.0%)  
1764 Litchfield Turnpike Suite 202  
Woodbridge CT 06525, US**

72 Inventor/es:

**SU, XIPING;  
LIANG, SIDNEY XI y  
WERTH, PETER J.**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 974 946 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 (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino sustituidos útiles como inhibidores de JAK1

5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

Esta solicitud es una solicitud PCT que reivindica prioridad a la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/891706.

10 Campo de la descripción

Esta descripción proporciona compuestos (7H-pirrolo-[2,3-D]pirimidin-4-il)amino sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos útiles como inhibidores de JAK1. La descripción también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen dichos compuestos. La descripción proporciona además métodos para tratar ciertos trastornos alérgicos, inflamatorios y autoinmunitarios con un compuesto (7H-pirrolo-[2,3-D]pirimidin-4-il)amino de la descripción.

15

La descripción puede abarcar temas que se extienden más allá del alcance de las reivindicaciones. Sin embargo, el alcance de la invención y de la protección se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y no se extenderá más allá de su alcance. En particular, el alcance de la protección no incluirá ningún método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, incluso si se describe o se da a entender en la presente descripción.

20

Antecedentes de la invención

25 Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas y se clasifican ampliamente en tirosina y serina/treonina quinasas. La actividad quinasa inadecuada, que surge de una mutación, sobreexpresión o regulación, desregulación o desregulación inadecuada, así como también de una producción excesiva o insuficiente de factores de crecimiento o citocinas, se ha implicado en muchas enfermedades, que incluyen pero sin limitarse a cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos.

30

La familia JAK (quinasa asociada a Janus) incluye cuatro tirosina quinasas no receptoras, JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, que desempeñan un papel fundamental en la señalización de citocina y la transducción de señales mediada por factores de crecimiento. Al unirse a sus receptores, las citocinas activan JAK, que luego fosforila el receptor de la citocina, creando de esta manera sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, en particular, miembros de la familia de transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) que en última instancia conducen a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan la familia JAK.

35

La quinasa JAK1 interactúa, entre otros, con receptores de interferón tipo I (por ejemplo, IFN alfa), receptores de interferón tipo II (por ejemplo, IFN gamma), la cadena gamma común  $\gamma c$  (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), y la familia de la interleucina-6 (IL-10, IL-13 e IL-22). Después de que estas citocinas se unen a sus receptores, se produce la oligomerización del receptor, lo que resulta en que las colas citoplasmáticas de las quinasas JAK asociadas se acerquen y faciliten la transfosforilación y activación de los residuos de tirosina en la quinasa JAK. Las quinasas JAK fosforiladas se unen y activan varias proteínas STAT. Estas proteínas STAT luego se dimerizan y se trasladan al núcleo, donde funcionan como moléculas de señalización y factores de transcripción y, en última instancia, se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de genes que responden a citocinas. Diversas enfermedades autoinmunitarias y de inmunodeficiencia, como alergias, asma, alopecia areata, rechazo de trasplantes (aloinjertos), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, y cánceres sólidos y hematológicos, son el resultado de una alteración de la señalización en la vía JAK/STAT.

40

Un elemento importante de JAK1 es la capacidad de emparejarse con otras JAK quinasas en los dominios intracelulares de diferentes subunidades del receptor. Por ejemplo, JAK3 se asocia con la cadena gamma común ( $\gamma c$ ) de los distintos receptores de citocina. Se ha indicado que JAK1 es dominante sobre JAK3 y la inhibición de JAK1 es suficiente para inactivar la señalización a través de la cadena gamma común a pesar de la actividad de JAK3. Por tanto, la inhibición selectiva de JAK1 puede ser suficiente para tratar una serie de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias asociadas con la señalización de citocina a través de la vía JAK1/JAK3-STAT.

55

Hasta la fecha, existen pocos inhibidores selectivos de JAK1 que tengan poca o ninguna actividad fuera del objetivo contra otras quinasas JAK. Los compuestos identificados como inhibidores selectivos de JAK1 exhiben sólo una selectividad marginal de JAK1. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de JAK1 altamente potentes y selectivos para tratar los trastornos relacionados con JAK1, incluidos los trastornos alérgicos, inflamatorios y autoinmunitarios.

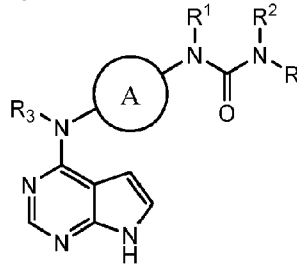
60

65

Resumen

La descripción proporciona compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos de la Fórmula I

5



10

(Fórmula I)

Dentro de la Fórmula I las variables, R, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y el Anillo A tienen las siguientes definiciones.

15

R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (fenil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> y (heterociclo de 4 a 6 miembros)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. El heterociclo de 4 a 6 miembros es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S. Se prefiere que no más de un heteroátomo en el heterociclo de 4 a 6 miembros es O o S.  
 Anillo A,

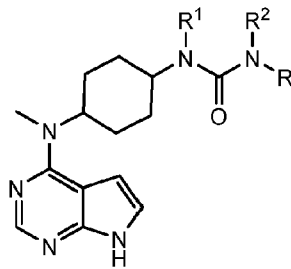
20



25

es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S. Por ejemplo, el Anillo A puede ser del grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínico, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

30



35

(Fórmula IA)

40

O una sal farmacéuticamente aceptable de este. Dentro de la Fórmula I, las variables R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> llevan las siguientes definiciones.

45

R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.

La descripción también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

La descripción incluye un método para tratar un trastorno alérgico, inflamatorio o autoinmunitario en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal de este. El compuesto de la Fórmula I puede estar en forma de una formulación farmacéutica.

55

Descripción detallada

Terminología

60

Los compuestos actualmente descritos se describen mediante el uso de la nomenclatura estándar. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que normalmente entiende el experto en la técnica al que pertenece esta descripción. A menos que esté claramente contraindicado por el contexto, cada nombre de compuesto incluye la forma de ácido libre o de base libre del compuesto, así como también todas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

65

La frase "compuestos de Fórmula I" abarca todos los compuestos que satisfacen la Fórmula I, incluidos cualquier enantiómero, racematos y estereoisómeros, así como también todas las sales farmacéuticamente aceptables de

dichos compuestos y también incluye todos los grupos subgenéricos de Fórmula I, a menos que esté claramente contraindicado por el contexto en el que se usa esta frase. La Fórmula I incluye la Fórmula IA y la Fórmula IB.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino que denotan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que incluye pero sin limitarse a"). La mención de los intervalos de valores simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro de un intervalo, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción, y cada valor separado se incorpora en la descripción como si se hubiera mencionado individualmente en la presente descripción. Los puntos finales de todos los intervalos se incluyen dentro de un intervalo y pueden combinarse independientemente. Todos los métodos descritos en la presente descripción pueden realizarse en un orden adecuado a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o el contexto lo contradiga claramente de cualquier otra manera. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o de un lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como"), tiene por objeto simplemente ilustrar mejor y no supone una limitación del alcance de la descripción a menos que se reivindique de cualquier otra manera. Ningún lenguaje en la descripción debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica como se usa en la presente. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Un "agente activo" significa un compuesto (que incluye un compuesto descrito en la presente descripción), elemento o mezcla que cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico sobre el paciente. El efecto fisiológico indirecto puede ocurrir a través de un metabolito u otro mecanismo indirecto.

Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  se une a través del carbono del grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ).

"Alquilo" es un grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número especificado de átomos de carbono, generalmente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono. El término alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  indica un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Otras modalidades incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 o 2 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ .

"Cicloalquilo" es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono, generalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos normalmente tienen de 3 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. La cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  indica un grupo cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que no tienen sustituyentes. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 4 sustituyentes alquilo, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo y de 0 a 2 sustituyentes alquilo, por ejemplo, ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo)alquilo  $\text{C}_0\text{-C}_2$ .

"Halo" o "halógeno" es cualquiera de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterocicloalquilo" significa un grupo anular saturado que normalmente tiene de 3 a 7 átomos en el anillo con 1 o 2 átomos en el anillo elegidos independientemente de N, O y S. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azepinas, azetidino, morfolinilo, piranilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo.

El término "grupo heterocíclico" significa un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo en el anillo elegido entre N, O y S. El grupo heterocíclico puede ser completamente saturado, es decir, un grupo heterocicloalquilo, parcialmente insaturado, por ejemplo, un grupo heterocicloalqueno, o aromático, por ejemplo un grupo heteroarilo. El grupo heterocíclico puede contener un anillo que tiene de 4 a 7 miembros del anillo y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S. Se prefiere que no más de dos heteroátomos sean átomos O o S y O y S no adyacentes. El grupo heterocíclico también puede contener dos anillos fusionados o dos anillos en orientación espiral; sólo se requiere un anillo en un grupo heterocíclico de dos anillos para contener un heteroátomo.

El término "sustituido", significa que cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre y cuando no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando un grupo oxo sustituye restos aromáticos, el anillo parcialmente insaturado correspondiente reemplaza al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable está destinado a implicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y a la formulación posterior en un efectivo agente terapéutico.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando aminoalquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

5 Las "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, tal como un compuesto o sal de Fórmula I, y al menos otra sustancia, tal como un excipiente. Las composiciones farmacéuticas cumplen con los estándares de buenas prácticas de fabricación (GMP) de la FDA de los Estados Unidos para fármacos humanos o no humanos.

10 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluye a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica al hacer sales inorgánicas y orgánicas, no tóxicas, de adición ácidas o base de este. Las sales del compuesto pueden sintetizarse a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales compuestas.

20 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH donde n es de 0-4 y similares.

25 Un "excipiente" es un ingrediente inactivo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico ni indeseable biológicamente ni de cualquier otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano.

35 El término "portador" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la descripción se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo. Un excipiente es un ingrediente inactivo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico ni indeseable biológicamente ni de cualquier otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano.

40 Un "paciente" es un animal humano o no humano que necesita tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o trastorno, un tratamiento profiláctico o preventivo o un tratamiento de diagnóstico. En algunas modalidades el paciente es un paciente humano. En determinadas modalidades, el paciente es un animal de compañía, tal como un gato o un perro, o un animal de ganado, tal como un caballo, un bovino o un cerdo.

45 "Administrar un compuesto de la Fórmula I con al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de la Fórmula I y el/los agente(s) activo(s) adicional(es) se proporcionan simultáneamente en una forma de dosificación única, se proporcionan concomitantemente en formas de dosificación separadas o se proporcionan en formas de dosificaciones separadas para administración separadas por una cierta cantidad de tiempo que está dentro de un tiempo en el que tanto el compuesto de la Fórmula I como al menos un agente activo adicional están dentro del torrente sanguíneo de un paciente. No es necesario que el compuesto de la Fórmula I y el agente activo adicional sean prescritos a un paciente por el mismo profesional de atención médica. El agente o agentes activos adicionales no necesitan requerir receta médica. La administración del compuesto de la Fórmula I o al menos un agente activo adicional puede ocurrir a través de cualquier vía apropiada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico.

55 "Tratamiento" como se usa en la presente incluye proporcionar un compuesto de la Fórmula I, ya sea como el único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional suficiente para: (a) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (b) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. "Tratar" y "tratamiento" también significan proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, como único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional a un paciente que tiene una infección bacteriana.

65

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la Fórmula I o composición de esta descripción significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad efectiva para disminuir los síntomas de un trastorno inflamatorio. Por ejemplo, un paciente que padece una afección inflamatoria puede presentar niveles elevados de ciertas enzimas hepáticas o un recuento elevado de glóbulos blancos. Por tanto, una cantidad con efecto terapéutico es una cantidad suficiente para proporcionar una reducción significativa de los niveles elevados de enzimas hepáticas o del recuento de glóbulos blancos, o una cantidad suficiente para proporcionar un retorno de los niveles de enzimas hepáticas o del recuento de glóbulos blancos al rango normal.

Descripción química

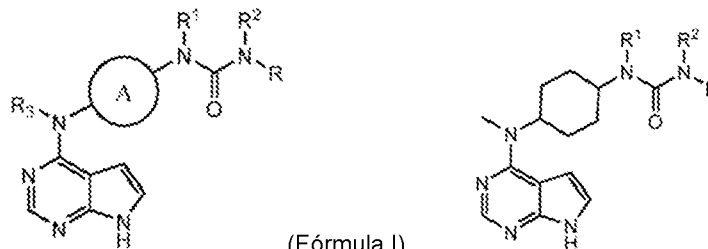
La fórmula I incluye todas las subfórmulas de esta. En determinadas situaciones, los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, debe entenderse que se abarquen todos los isómeros ópticos y mezclas de estos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en formas Z y E, incluyendo todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente descripción. En estas situaciones, pueden obtenerse enantiómeros únicos, es decir, formas ópticamente activas, mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o mediante resolución de los racematos. La resolución de racematos puede conseguirse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, mediante el uso, por ejemplo, de una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Cuando un compuesto existe en varias formas tautoméricas, la descripción no se limita a ninguno de los tautómeros específicos, sino que incluye todas las formas tautoméricas.

La presente descripción pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por medio de un ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ .

Ciertos compuestos se describen en la presente descripción mediante el uso de una fórmula general que incluye variables, por ejemplo, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>. A menos que se especifique de cualquier otra manera, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de otras variables. Por lo tanto, si se dice que un grupo está substituido, por ejemplo, con 0-2 R\*, entonces el grupo puede substituirse opcionalmente con hasta dos grupos R\* y R\* en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R\*. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Además de los compuestos de Fórmula I y IA como se describió anteriormente, la descripción también incluye compuestos de Fórmula I y IA en los que se cumple una o más de las siguientes condiciones para las variables de Fórmula I y IA. Las modalidades de esta descripción incluyen cualquier combinación de las condiciones enumeradas más abajo, siempre que resulte un compuesto estable.



(Fórmula IA)

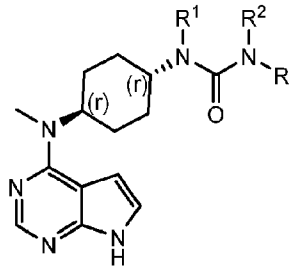
(Fórmula I)

Los compuestos que tienen cualquier combinación de las definiciones variables establecidas más abajo, dan como resultado un compuesto estable que se incluyen en la descripción.

En la Fórmula I o IA, R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente substituido con halógeno, ciano o amino.

En la Fórmula I o IA, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.

La descripción también incluye compuestos que tienen estereoquímica de Fórmula Ia.



(Fórmula IB)

En la Fórmula IB, R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.

En la Fórmula IB, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.

La variable R

La descripción incluye compuestos y sales de cualquiera de las Fórmulas anteriores en las que R lleva cualquiera de las siguientes definiciones:

- (a) R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.
- (b) R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (c) R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con ciano o amino.
- (d) R es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo.
- (e) R es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (f) R es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con ciano o amino.
- (g) R es -CH<sub>2</sub>CN o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

La Variable R<sup>1</sup>

La descripción incluye compuestos y sales de cualquiera de las Fórmulas anteriores en las que R<sup>1</sup> lleva cualquiera de las siguientes definiciones:

- (a) R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- (b) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.
- (c) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (d) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con ciano o amino.
- (e) R<sup>1</sup> es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo.
- (f) R<sup>1</sup> es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (g) R<sup>1</sup> es metilo, propilo, isopropilbutilo, pentilo o hexilo sustituido con ciano o amino.
- (h) R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CN o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- (i) R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.
- (j) R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (k) R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con ciano o amino.
- (l) R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- (m) R<sup>1</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- (n) R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (fenil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (tetrahidrofuranyl)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (furanil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (pirrolidinil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (pirrolil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (tienil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (imidazolil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (oxazolilo)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>, (piridinil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> o (pirazinilalquilo)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.
- (o) R<sup>1</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (p) R<sup>1</sup> ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con ciano o amino.
- (q) R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>.
- (r) R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>2</sub>.

La Variable R<sup>2</sup>

La descripción incluye compuestos y sales de cualquiera de las Fórmulas anteriores en las que R<sup>2</sup> lleva cualquiera de las siguientes definiciones:

- (a) R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- (b) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.
- (c) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (d) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con ciano o amino.
- (e) R<sup>2</sup> es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo.
- (f) R<sup>2</sup> es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.

- (g) R<sup>2</sup> es metilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con ciano o amino.
- (h) R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>CN o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- (i) R<sup>2</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino.
- (j) R<sup>2</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (k) R<sup>2</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con ciano o amino.
- (l) R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- (m) R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- (n) R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.
- (o) R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con ciano o amino.
- (p) R<sup>2</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>.
- (q) R<sup>2</sup> es (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>2</sub>.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse como el producto químico puro, pero preferentemente se administran como una composición farmacéutica. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable que se proporciona en la presente descripción. La composición farmacéutica puede contener un compuesto o sal de Fórmula I como único agente activo, o puede contener uno o más agentes activos adicionales.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, tópica, intravenosa, intramuscular, parenteral, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, transdérmica, vía administración bucal, por vía rectal, como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores convencionales farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede formularse en cualquier forma farmacéuticamente útil, por ejemplo, como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una solución oftálmica. Algunas formas de dosificación, tal como comprimidos y cápsulas, se subdividen en dosis de unidad de tamaño adecuado que contienen cantidades adecuadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para alcanzar los propósitos deseados.

Los portadores incluyen excipientes y diluyentes y deben ser de una pureza lo suficientemente alta y de toxicidad lo suficientemente baja para que sean adecuados para la administración al paciente que se trata. El portador puede ser inerte o puede poseer sus propios beneficios farmacéuticos. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis de unidad del compuesto.

Las clases de portadores incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, agentes tamponantes, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, aromatizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, surfactantes, agentes formadores de comprimidos y agentes humectantes. Algunos portadores pueden incluirse en más de una clase, por ejemplo, el aceite vegetal puede usarse como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras. Los portadores farmacéuticamente aceptables ilustrativos incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Pueden incluirse agentes activos opcionales en una composición farmacéutica que no interfieran sustancialmente con la actividad de los compuestos descritos en la presente descripción.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral. Estas composiciones contienen entre 0,1 y 99 % en peso (% en peso) de un compuesto de la Fórmula I de la descripción y normalmente al menos aproximadamente 5 % en peso de un compuesto de la Fórmula I de la descripción. Algunas modalidades contienen de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 50 % en peso o de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 75 % en peso del compuesto de la Fórmula I de la descripción.

Los compuestos de esta descripción también se pueden formular para administración intravenosa. Las formulaciones intravenosas de compuestos de Fórmula I pueden incluir uno o más de un estabilizador de superficie (tal como povidona o dextrano), surfactante, conservante, ajustador de pH, solución salina fisiológica o sacarosa. Una formulación inyectable o intravenosa de esta descripción puede incluir 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml o 15 mg/ml de un compuesto de la Fórmula I de la descripción.

Métodos de tratamiento

Los métodos para tratar un trastorno alérgico, inflamatorio o autoinmunitario en un paciente incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención. Un compuesto como se describió en la presente descripción puede proporcionarse como único agente activo o puede proporcionarse junto con uno o más agentes activos adicionales.

En algunas modalidades, los métodos para tratar el prurito, la dermatitis alérgica, el eccema o la psoriasis en un paciente incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente descripción.

5 El compuesto de la Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar una variedad de afecciones o enfermedades tales como:

Reacciones alérgicas, incluida dermatitis alérgica en mamíferos, incluidas enfermedades alérgicas de los caballos, tal como hipersensibilidad a las mordeduras, eccema de verano y picazón dulce en los caballos;

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

Asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluido asma crónica o inveterada, asma tardía, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar por obstrucción crónica;

15 Enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluidos aquellos designados como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de tipo unicelular, por ejemplo tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmía simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica agresiva, colitis ulcerativa y glomerulopatía membranosa, aquellas designadas como que involucran un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nudosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampolloso, y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en células O (humorales) o en células T, incluido el síndrome de Cogan, la espondilitis anquilosante, la granulomatosis de Wegener, la alopecia autoinmunitaria, la diabetes tipo I o de inicio juvenil y la tiroiditis;

20 Cánceres o tumores, incluido el cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, el cáncer de colon, el cáncer de hígado, el cáncer de piel, incluido el tumor de mastocitos y el carcinoma de células escamosas, el cáncer de pecho y el mamario, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el linfoma, la leucemia, incluida la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluido el melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas, incluido el mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y trastornos asociados a la angiogénesis, incluidos los tumores sólidos;

Diabetes, incluida la diabetes Tipo I y las complicaciones de la diabetes;

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

40 Inflamaciones, alergias o afecciones intestinales que incluyen enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica y mastocitosis;

Enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, ataque, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión isquémica/reperfusión en accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia renal, ataques cardíacos, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de órganos y agregación plaquetaria;

45 Enfermedades, afecciones o trastornos de la piel que incluyen dermatitis atópica, dermatitis alérgica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruriginosas; y

50 Rechazos de trasplantes, incluido el rechazo de trasplantes de islotes de páncreas, rechazo de trasplantes de médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplantes de órganos y células tales como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islotes, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea y xenotrasplante.

55 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK con eficacia selectiva contra JAK1. En algunas modalidades, más del 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % de la actividad de JAK1 está inhibida en el ser humano o paciente no humano.

60 En determinadas modalidades, los compuestos de la descripción inhiben preferentemente la actividad de JAK1 sobre la actividad de JAK2. Por ejemplo, la inhibición preferencial se puede medir mediante la relación de potencia JAK1/JAK2, definida como la relación inversa de IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 sobre IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK2. En determinadas modalidades, la relación de potencia JAK1/JAK2 es al menos 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85 o más. En otras modalidades, la relación de potencia de JAK1/JAK2 es de aproximadamente 30 a aproximadamente 85, de aproximadamente 40 a aproximadamente 85, de aproximadamente 50 a aproximadamente 85, de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 o de aproximadamente 70 a aproximadamente 85. En algunas modalidades, el IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 y/o JAK2 se mide en un ensayo enzimático. En ciertas modalidades, el IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 se mide mediante la inhibición de la fosforilación

de STAT3 estimulada por IL6 ex vivo, por ejemplo, mediante el uso de una muestra (por ejemplo, un ejemplo de sangre) de un sujeto al que se le administra el compuesto de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, la IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK2 se mide mediante la inhibición de la fosforilación de STAT3 estimulada por EPO ex vivo, por ejemplo, mediante el uso de una muestra (por ejemplo, un ejemplo de sangre) de un sujeto al que se le administra un compuesto de la Fórmula I.

En determinadas modalidades, los compuestos de la descripción inhiben preferentemente la actividad de JAK1 sobre la actividad de JAK3. Por ejemplo, la inhibición preferencial se puede medir mediante la relación de potencia JAK1/JAK3, definida como la relación inversa de IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 sobre IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK3. En determinadas modalidades, la relación de potencia JAK1/JAK3 es al menos 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70 o más. En otras modalidades, la relación de potencia JAK1/JAK3 es aproximadamente 3 a aproximadamente 70, aproximadamente 10 a aproximadamente 70, aproximadamente 20 a aproximadamente 70, aproximadamente 30 a aproximadamente 70, aproximadamente 40 a aproximadamente 70, aproximadamente 50 a aproximadamente 70 o aproximadamente 60 a aproximadamente 70. En algunas modalidades, el IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 y/o JAK3 se mide en un ensayo enzimático. En ciertas modalidades, el IC<sub>50</sub> de la inhibición de JAK1 se mide mediante la inhibición de la fosforilación de STAT3 estimulada por IL6 ex vivo, por ejemplo, mediante el uso de una muestra (por ejemplo, un ejemplo de sangre) de un sujeto al que se le administra la Fórmula I. En ciertas modalidades, el paciente (por ejemplo, un ser humano) necesita de tratamiento para una afección tratable mediante la inhibición de la actividad de JAK1. En determinadas modalidades, la afección se puede tratar mediante la inhibición sistémica de la actividad de JAK1 en el paciente (por ejemplo, humano). Dicha afección puede incluir una enfermedad/trastorno inflamatorio o una enfermedad/trastorno autoinmunitario.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son útiles para tratar pacientes humanos y no humanos. Los pacientes no humanos incluyen, por ejemplo, animales de ganado y animales de compañía.

Una cantidad efectiva de una composición farmacéutica proporcionada por esta descripción puede ser una cantidad suficiente para (a) provocar una regresión de un trastorno; o (b) causar una cura del trastorno (c) reducir la gravedad de al menos un síntoma de un trastorno, o (d) disminuir significativamente la posibilidad de que un paciente asintomático como riesgo de sufrir un trastorno desarrolle síntomas del trastorno o significativamente reducir la gravedad de los síntomas del trastorno si se presentan. Una cantidad de una composición farmacéutica necesaria para inhibir el progreso o provocar una regresión del trastorno incluye una cantidad efectiva para detener el empeoramiento de los síntomas o reducir los síntomas experimentados por un paciente afectado. Alternativamente, cualquiera de los varios marcadores de la enfermedad puede indicar una parada en la progresión o regresión de los síntomas inflamatorios o alérgicos.

Los métodos de tratamiento incluyen proporcionar ciertas cantidades de un compuesto de la Fórmula I a un paciente. Los niveles de dosificación de cada agente activo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración. En ciertas modalidades, se proporcionan diariamente a un paciente de 25 mg a 500 mg, o de 25 mg a 200 mg de un compuesto de la Fórmula I. La frecuencia de dosificación puede variar además en dependencia de un compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos alérgicos, inflamatorios o autoinmunitarios, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos y se prefiere particularmente un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

## Ejemplos

### Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropilamina
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico)
IS	Estándar interno

## Métodos generales

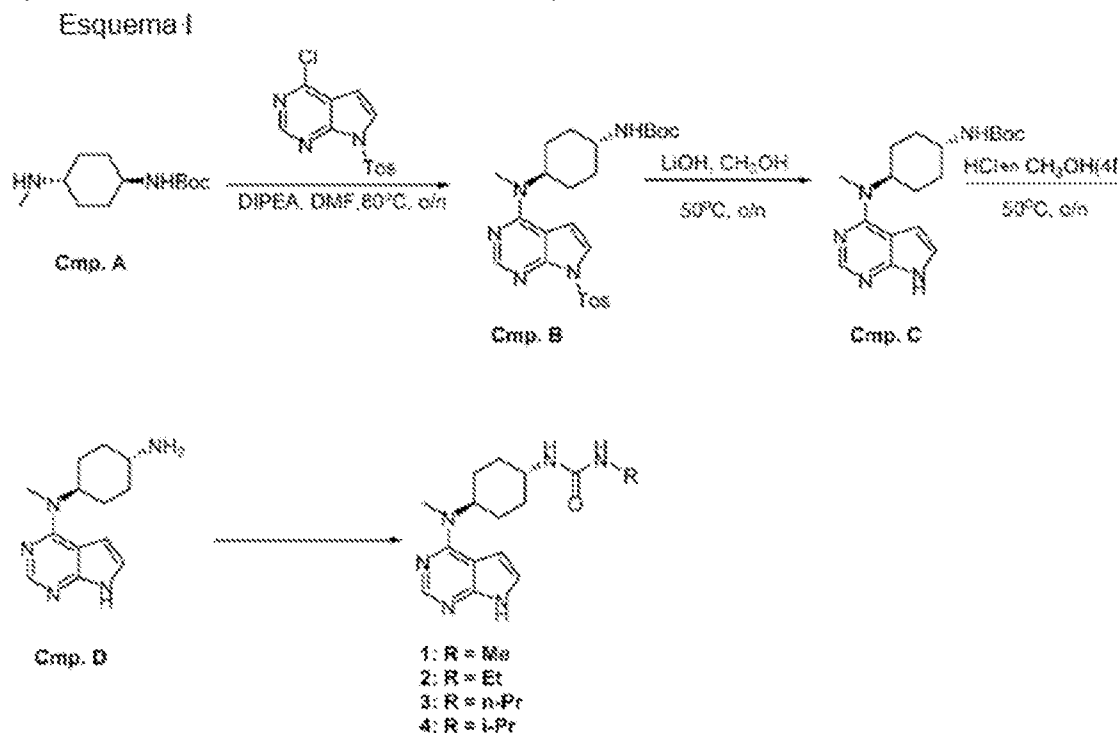
Los reactivos y disolventes son de calidad comercial estándar. Son usados sin purificación adicional, a menos que se mencione o sea implícita específicamente la purificación en los ejemplos. Los siguientes esquemas de reacción ilustran procedimientos sintéticos generales de los compuestos de la presente descripción. Todos los materiales de partida se preparan mediante procedimientos descritos en estos esquemas o mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

<sup>1</sup>Los espectros de H NMR (400 MHz) se registraron en espectrómetros Bruker a temperatura ambiente con TMS o el pico de solvente residual como estándar interno. Las posiciones de las líneas o múltiplos se dan en (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se dan como valores absolutos en Hertz (Hz). Las multiplicidades en los espectros de <sup>1</sup>H NMR se abrevian de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br o amplio (ampliado).

La LC-MS se realizó en Shimadzu LCMS-2020 equipado con bombas LC-20AD o 30AD, PDA SPD-M20A y Alltech 3300 ELSD; Fase Móvil: A: Agua (0,1 % Ácido fórmico), B: ACN; carrera de 5 minutos; Columna: Sepax BR-C18 4,6\*50 mm, 3 μm; Régimen de Flujo: 1,0 ml/min; Temperatura de horno: 40 °C; Degradado: 20 % B durante 0,2 min, aumentar a 70 % B dentro de 1,8 min, 70 % B durante 2,8 min, volver a 20 % B dentro de 0,2 min, 20 % B durante 2 min.

## Ejemplo 1. Síntesis de compuestos

Los compuestos 1-4 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema I.



Síntesis de Cmp. B. A una solución agitada de Cmp. A (2,25 g, 9,89 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,55 g, 19,78 mmol) y 4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (3,19 g, 10,38 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo acetato de etilo (50 ml). La orgánica se lavó con salmuera (3 × 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluida con 5 % de acetato de etilo en hexano (50 %) y diclorometano (50 %)) para dar Cmp. B (2,7 g, rendimiento del 56 %) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27-1,38 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,40-3,45(m, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 6,60(d, J=4,4 Hz, 1H), 7,26(s, 1H), 7,29(s, 1H), 7,44 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 499,23. Encontrado 500,5.

Síntesis de Cmp. C. A una solución agitada de Cmp. B (2,7 g, 5,41 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,27 g, 54,1 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se ajustó a pH=6,0 con ácido clorhídrico 2 M, se filtró y se recogió el sólido. El sólido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó para dar Cmp. C (1,53 g, rendimiento de 81 %) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,29-1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,63-1,75 (m, 4H), 1,86-1,89 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 1H), 4,66-4,68 (m, 1H), 6,52 (s,

1H), 6,73 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 345,22. Encontrado 346,3.

Síntesis de Cmp. D. A una solución de Cmp. C (1,53 g, 4,43 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en metanol (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó para dar Cmp. D (960 mg, rendimiento de 90 %) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,65-1,72 (m, 2H), 1,84-1,89 (m, 4H), 2,08-2,10 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 4,46-4,54 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,28-8,35 (m, 3H), 12,88 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>: 345,16. Encontrado 245,9.

Síntesis de 1. A una solución agitada de Cmp. D (150 mg, 0,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (393,4 mg, 3,05 mmol) y cloruro metilcarbámico (70,7 mg, 0,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con diclorometano al 8 % en metanol) para dar 1 (83,3 mg, rendimiento del 45 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,24-1,31 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,54 (d,  $J=4,4$  Hz, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 5,59-5,63 (m, 1H), 5,73 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,52-6,53 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O: 302,19. Encontrado 302,9.

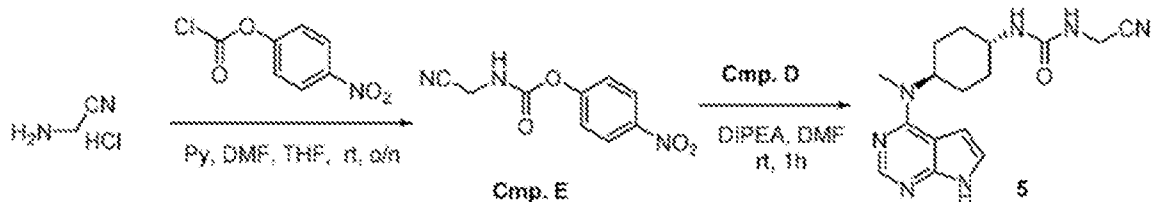
Síntesis de 2. A una solución agitada de Cmp. D (145 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (380,6 mg, 2,95 mmol) e isocianatoetano (62 mg, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla resultante se añadió al agua (15 ml), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se lavó con dietil éter (20 ml) y se secó para dar 2 (105,5 mg, rendimiento de 56 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,98 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 5,64-5,70 (m, 2H), 6,52-6,53 (m, 1H), 7,11 (t,  $J=2,8$  Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: 316,2. Encontrado 317,0.

Síntesis de 3. A una solución agitada de Cmp. D (150 mg, 0,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (393,4 mg, 3,05 mmol) y 1-isocianatopropano (78 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla resultante se añadió al agua (15 ml), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con diclorometano al 7 % en metanol) para dar 3 (105,3 mg, rendimiento del 52 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,83 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 5,65 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 6,52-6,54 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O: 330,22. Encontrado 331,3.

Síntesis de 4. A una solución agitada de Cmp. D (130 mg, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (341,8 mg, 2,65 mmol) y 2-isocianatopropano (54 mg, 0,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla resultante se añadió al agua (15 ml), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con diclorometano al 7 % en metanol) para dar 4 (103,5 mg, rendimiento del 59 %) para dar un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,02 (d,  $J=6,4$  Hz, 6H), 1,21-1,32 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 5,54-5,57 (m, 2H), 6,52-6,53 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,57 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O: 330,22. Encontrado 331,3.

El compuesto 5 se sintetizó de acuerdo con el Esquema II.

Esquema II



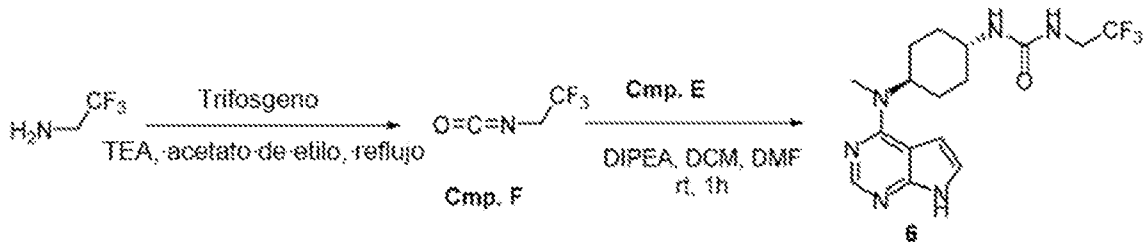
Síntesis de Cmp. E. A una solución agitada de clorhidrato de 2-aminoacetronitrilo (1 g, 10,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió piridina (1,03 g, 13,04 mmol) y una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (2,6 g, 13,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo acetato de etilo (80 ml). La orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluido con 10 %-30 % de acetato de etilo en hexano) para dar Cmp. E (500 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,26 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,81-8,24 (m, 1H).

Síntesis de 5. A una solución agitada de Cmp. D (250 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (658 mg, 5,10 mmol) y (cianometil)carbamato de 4-nitrofenilo (pureza del 88 % por <sup>1</sup>H NMR) (306 mg, 1,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluido con diclorometano al 7 % en metanol) para dar 5 (118,9 mg, rendimiento del 35 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26-1,38 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 4,03 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 6,26 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,35 (d, J= 6,0 Hz, 1 H), 6,53-6,54 (m, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 11,59 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O: 327,18. Encontrado 328,3.

El compuesto 6 se sintetizó de acuerdo con el Esquema III.

Esquema III

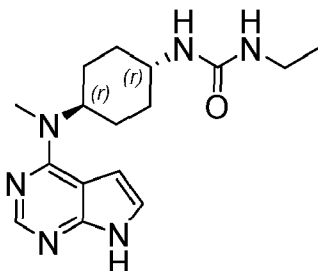
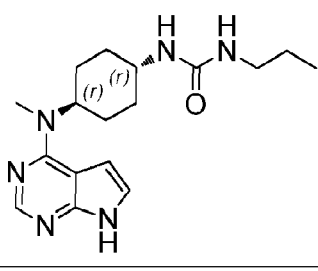
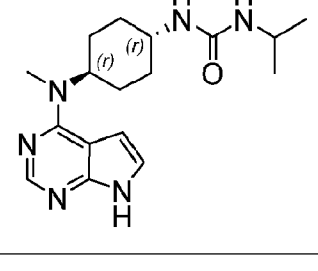
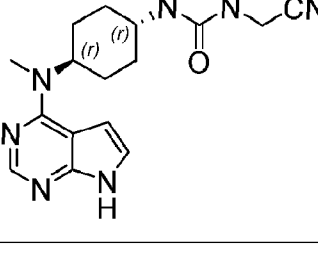
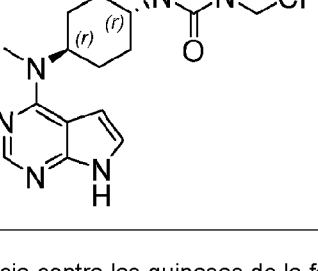


Síntesis de Cmp. F. A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetanamina (1 g, 10,10 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió trimetilamina (255 mg, 2,52 mmol) y una solución de trifosgeno (1,49 g, 5,05 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a reflujo durante 5 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el bruto de Cmp. F (1 g, bruto) como un aceite amarillo.

Síntesis de 6. A una solución agitada de Cmp. D (250 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (526 mg, 4,08 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-isocianatoetano (191 mg, 1,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluido con diclorometano al 7 % en metanol) para dar 6 (107,2 mg, rendimiento del 28 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26-1,36 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 4H), 1,92-1,94 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 6,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,35-6,39 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 11,63 (s, 1H); LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 370,17. Encontrado 371,3.

Los siguientes compuestos de Fórmula I (en la Tabla 1) se prepararon mediante los métodos mostrados en los Esquemas I-III.

TABLA 1		
Comp #	Estructura	Nombre
1		1-metil-3-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)urea

TABLA 1		
Comp #	Estructura	Nombre
2		1-etil-3-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)urea
3		1-propil-3-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)urea
4		1-isopropil-3-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)urea
5		1-(cianometil)-3-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)urea
6		1-((1r,4r)-4-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Ejemplo 2. Potencia contra las quinasas de la familia jak.

#### A. Ensayos enzimáticos JAK1, JAK2 y JAK3

La relación de potencia JAK1/JAK2, definida como la relación inversa de los valores de  $IC_{50}$  para JAK1 sobre JAK2 son aproximadamente de al menos 30 y, en algunos casos, 50 a 85 o más. La relación de potencia JAK1/JAK3, definida como la relación inversa de los valores de  $IC_{50}$  para JAK1 sobre JAK3 son aproximadamente de al menos 3 y, en algunos casos, 40 a 70 o más.

## ES 2 974 946 T3

Los resultados del ensayo demuestran una IC<sub>50</sub> significativamente menor que los valores para la inhibición de JAK1, que muestran la selectividad de los compuestos de Fórmula I para JAK1 sobre JAK2 y JAK3, y proporcionan una base para determinar si un perfil bioquímico más selectivo se traducirá en un perfil clínico mejorado al preservar las vías celulares JAK2 o dependientes de JAK.

5

El ensayo enzimático de JAK usó los siguientes reactivos.

- 10 JAK1 (BPS Bioscience, San Diego, CA núm. de catálogo 40449)
- JAK2 (Carna Bio, EE. UU., Inc. Natick, MA, núm. de catálogo 08-045)
- JAK3 (Carna Bio, EE. UU., Inc. Natick, MA, núm. de catálogo 08-046)
- TYK2 (Carna Bio, EE. UU., Inc. Natick, MA, núm. de catálogo 08-147)
- Péptido FAM-P22 (GL Biochem, núm. de catálogo 112393)
- Péptido FAM-Pep D (GL Biochem, núm. de catálogo 358783)
- Péptido FAM-P30 (GL Biochem, núm. de catálogo 263631)
- 15 ATP (Millipore Sigma, núm. de catálogo A7699-1G, No. CAS 987-65-5)
- DMSO (Millipore Sigma, núm. de catálogo D2650)
- EDTA (Millipore Sigma, núm. de catálogo E5134, No. CAS 60-00-4)
- Brij-35 [Sigma, núm. de catálogo B4184]
- Placa de 96 pocillos (Corning, Corning, NY, núm. de catálogo 3365)
- 20 Placa de 384 pocillos (Corning, Corning, NY, núm. de catálogo 3573)
- Oclacitinib [HUIFEIChem(WuXi) PharmaTech Co. Ltd., núm. de lote: D0228-W-0814-1]
- Tofacitinib (Med Chem Express, Monmouth Junction, Nueva Jersey, núm. de catálogo HY-40354) Filgotinib [MCE, núm. de catálogo HY-18300]

25 Preparación de placa de ensayo. Cada muestra o compuesto de referencia se diluyó hasta 50X la concentración de inhibidor más alta deseada con DMSO. Cada muestra o compuesto de referencia se diluyó en serie mediante el uso de una placa fuente de 96 pocillos de modo que hubiera 10 concentraciones para la prueba. Se transfirieron 10 µL de cada pocillo de la placa fuente a una placa intermedia de 96 pocillos. A cada pocillo de la placa intermedia se le añadieron 90 µL de tampón quinasa 1X (HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015 %) y las placas intermedias se agitaron en un agitador durante 10 minutos. Se transfirieron 5 µL de cada pocillo de la placa intermedia de 96 pocillos a una placa de 384 pocillos.

35 Reacción de quinasa. Se añadieron 10 µL de solución enzimática 2,5X ((enzima en tampón base quinasa 1X) al pocillo respectivo de la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 10 µL de solución de péptido 2,5X (péptido marcado con FAM y ATP en tampón de base quinasa 1X) al pocillo respectivo de la placa de ensayo. La reacción de la quinasa se desarrolló a 28 °C durante **60 minutos** seguido de la adición de 25 µL del tampón de parada. Los datos fueron recolectados mediante el uso del programa CALIPER. Los datos de conversión del programa CALIPER se convirtieron a valores de inhibición de la siguiente manera: % de inhibición = (conversión máxima)/(máx-mín)\* 100. El término "máx" se refiere al control de DMSO y "mín" significa bajo control. El ajuste de curvas de los datos se realizó mediante el uso del complemento Xlfit Excel versión 5.4.0.8 para obtener valores IC<sub>50</sub>. La ecuación usada fue  $Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + (\text{LogIC}_{50}/X)^{\text{Pendiente}})$ . Los sustratos peptídicos usados para cada quinasa, concentración de péptido, concentración de enzima y concentraciones de ATP se presentan en la Tabla 2.

45

TABLA 2				
Quinasa	Sustrato	Concentración de péptido (µM)	Enzima (nM)	Concentración de ATP (µM)
JAK1	Péptido D	3	3	66
JAK2	Péptido22	3	1	6,5
JAK3	Péptido22	3	4	6,2
TYK2	Péptido30	3	15	16

55

Los resultados se muestran en la TABLA 3.

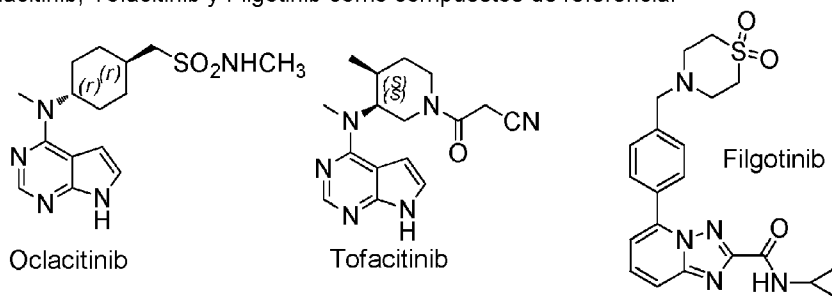
60

TABLA 3				
Compuesto	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK3 IC <sub>50</sub> (nM)	TYK2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	156	292	618	3821
2	43	126	447	1788
3	19	70	207	1511
4	40	134	615	2710

65

5	7,5	18	26	415
6	2,3	14	42	335
Oclacitinib	6,6	9,3	70	77
Tofacitinib	2,6	1,9	1,0	46
Filgotinib	42	42	900	216

Fueron usados Oclacitinib, Tofacitinib y Filgotinib como compuestos de referencia.



Como se muestra en la Tabla 3, Oclacitinib tiene actividad similar para JAK1 y JAK2, Tofacitinib inhibió JAK1, JAK2 y JAK 3 de manera similar, y Filgotinib exhibió selectividad para JAK1 y JAK2 sobre JAK3. Con respecto a la selectividad de JAK1/JAK2, de los compuestos de referencia, solo Oclacitinib mostró selectividad para JAK1/JAK2 (es decir, 45 %). Tofacitinib y Filgotinib no fueron selectivos para JAK1/JAK2. Ventajosamente, los Compuestos 1-6 exhibieron una selectividad superior para JAK1 sobre JAK2 (es decir, 87 %, 2,9 veces, 3,7 veces, 3,35 veces, 2,4 veces y 6 veces, respectivamente). Con respecto a la selectividad de JAK1/JAK3, de los compuestos de referencia, Oclacitinib y Filgotinib mostraron selectividad por JAK1 sobre JAK3 (es decir, 10,6 veces y 21 veces, respectivamente), mientras que Tofacitinib demostró selectividad de JAK3 sobre JAK1. La selectividad de los Compuestos 1-6 para JAK1 sobre JAK 3 mejoró enormemente con respecto a los compuestos de referencia (es decir, 3,96 veces, 10,4 veces, 10,9 veces, 15,4 veces, 3,5 veces y 18,3 veces, respectivamente). De los compuestos de referencia, solo Oclacitinib fue selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3 (es decir, 45 % y 10,6 veces, respectivamente). Sorprendente e inesperadamente, los Compuestos 1-6 fueron selectivos para JAK1 sobre JAK2 y JAK1 sobre JAK3 con valores superiores en comparación con los compuestos de referencia.

Ejemplo 3. Ensayo de estabilidad metabólica.

Se prepararon soluciones madre de la muestra y los compuestos de referencia en DMSO (10 mM). Se preparó una solución adicional (500 µM) para cada compuesto de muestra y compuesto de referencia diluyendo 10 µL de la solución madre en ACN (190 µL). Para cada muestra se preparó una solución adicional de microsomas que tenía una concentración de microsomas de 0,75 mg/ml: Se mezclaron 1,5 µL de la respectiva solución adicional 500 µM con 18,75 µL de solución microsomal (microsomas hepáticos combinados, 20 mg/ml en sacarosa 250 mM, Corning, núm. de catálogo 452601, No. de Lote 8176003) y 479,75 µL del tampón (0,1 M Tampón Fosfato de Potasio, EDTA 1,0 mM, pH 7,4). Las soluciones adicionales microsomales se enfriaron en hielo. Las placas de ensayo con pocillos designados para diferentes puntos de tiempo (0, 5, 15, 30 y 45 minutos) se enfriaron en hielo. Se añadieron 30 µL de cada solución de adición microsomal a los pocillos designados para diferentes puntos de tiempo (0, 5, 15, 30 y 45 minutos). Se añadieron 135 µL de ACN que contiene IS a los pocillos de la placa etiquetados como 0 minutos, seguido de 15 µL de la solución madre de NaDPH (NaDPH 6 mM en 0,1 M tampón fosfato de potasio, EDTA 1,0 mM, pH 7,4). Las placas de 5, 15, 30 y 45 minutos se incubaron a 37 °C durante 5 minutos. A los 5 min, 10 min, 30 min y 45 min, se agregaron 135 µL de ACN que contiene IS a los pocillos de las placas correspondientes para apagar la reacción. Las placas se agitaron [vibrador IKA, MTS 2/4] durante 10 minutos y se centrifugaron a 5594 G durante 15 minutos (Thermo Multifuge × 3R). Se transfirieron 50 µL del sobrenadante de cada pocillo a una placa de muestra de 96 pocillos que contiene 50 µL de agua ultrapura (Millipore, ZMQS50F01) para análisis LC-MS.

55

TABLA 4

Compuesto	Especies		Por ciento Restante (%)					T <sub>1/2</sub> (minuto)	Cl <sub>int</sub> (ml/min/kg)
			0 min	5 min	15 min	30 min	45 min		
ketanserina	perro	Media	100,0 0	82,91	62,0 1	42,3 7	36,1 6	<b>30,28</b>	114,12
		RSD de la Relación de Área	0,03	0,00	0,01	0,05	0,02		
3	perro	Media	100,0 0	94,76	86,9 4	75,5 3	73,6 7	<b>97,70</b>	35,36
		RSD de la Relación de Área	0,05	0,00	0,01	0,07	0,01		

60

65

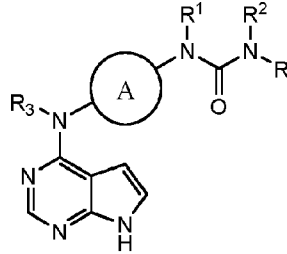
ES 2 974 946 T3

TABLA 4									
Compuesto	Especies		Por ciento Restante (%)					T <sub>1/2</sub> (minuto)	Cl <sub>int</sub> (ml/min/kg)
			0 min	5 min	15 min	30 min	45 min		
5	perro	Media	100,0 0	100,6 6	95,3 9	87,5 7	86,9 1	<b>189,49</b>	18,23
		RSD de la Relación de Área	0,02	0,03	0,01	0,02	0,02		
6	perro	Media	100,0 0	93,91	85,3 9	76,2 5	71,9 5	<b>94,67</b>	36,50
		RSD de la Relación de Área	0,02	0,01	0,01	0,05	0,03		
Oclacitinib	perro	Media	100,0 0	94,12	82,5 6	68,6 5	62,9 7	<b>65,25</b>	52,95
		RSD de la Relación de Área	0,02	0,01	0,06	0,03	0,04		

En el ensayo de estabilidad metabólica fueron usados Oclacitinib y Ketanserina como compuestos de referencia. Los ensayos microsomales evalúan principalmente el metabolismo mediante el sistema del Citocromo P450 (Enzimas de Fase I). Como se muestra en la tabla 4, los compuestos 3, 5 y 6 tenían vidas medias dramáticamente mejoradas en comparación con los compuestos de referencia. Por lo tanto, los compuestos 3, 5 y 6 son menos vulnerables al metabolismo de primer paso por el hígado en comparación con los compuestos de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

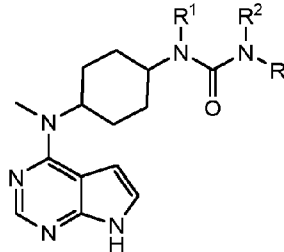
R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>,  
 (fenil)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> y (heterociclo de 4 a 6 miembros)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Anillo A,



, es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo A es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula IA



(Fórmula IA)

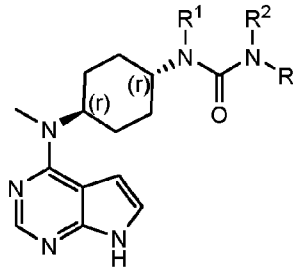
donde,

R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o amino; y  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>.

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH<sub>2</sub>CN o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde: R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto que tiene la estereoquímica de la Fórmula IB:



(Fórmula IB)

- 5
- 10
7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:
- 15 (a) al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; o  
(b) al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo sustituido con halógeno, ciano o amino.
- 20 8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde: al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub> o (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>2</sub>.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica es un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una solución oftálmica.
- 35 11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para su uso en un método para tratar un trastorno alérgico, inflamatorio o autoinmunitario en un paciente.
- 40 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno alérgico, inflamatorio o autoinmunitario es prurito, dermatitis alérgica, eccema o psoriasis.
- 45 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el trastorno alérgico, inflamatorio o autoinmunitario es una reacción alérgica, artritis, asma, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, cáncer, diabetes, una enfermedad ocular, una inflamación intestinal, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad de la piel o una reacción a un trasplante.
- 50 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde en dicho método la composición farmacéutica se administra por vía oral, tópica, intravenosa, intramuscular, parenteral, mediante inhalación o pulverización, sublingual, transdérmica, vía administración bucal, rectal o como solución oftálmica.
15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una relación de potencia JAK1/JAK2 de al menos 30, preferentemente de al menos 3.