

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 366**

51 Int. Cl.:

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2021** **PCT/US2021/031394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2021** **WO21242505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2021** **E 21770328 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 4146348**

54 Título: **Inhibidores de NEK7 cinasa**

30 Prioridad:

08.05.2020 US 202063022159 P

05.04.2021 US 202163170761 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

HALIA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3900 North Traverse Mtn. Blvd. Suite 100
Lehi, UT 84043, US

72 Inventor/es:

BEARSS, DAVID JAMES;
KAUWE III, JOHN SAI KEONG y
MOLLARD, ALEXIS HENRI ABEL

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

ES 2 991 366 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

Inhibidores de NEK7 cinasa

5 **Antecedentes****Campo técnico**

10 Realizaciones de la presente divulgación se refieren generalmente a compuestos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo para el tratamiento de inflamación.

Descripción de la técnica relacionada

15 Los inflamasomas son complejos multiproteicos cuya activación desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata y la inflamación. Hasta la fecha, se han descrito cuatro inflamasomas: NLRP1, NLRC4, NLRP3 y AIM2. El inflamasoma NLRP3 está compuesto por NLRP3, ASC y caspasa-I. Su activación da como resultado la activación de caspasa-I que fomenta la secreción de IL-1 β e IL-18, citocinas que median la inflamación en modelos de enfermedad animal de varias enfermedades autoinmunitarias, infarto de miocardio, síndromes metabólicos, enfermedad inflamatoria del intestino, y síndrome de activación de macrófagos.

20 NEK7 es un miembro de la familia de cinasas relacionadas con NIMA (NEK) que actúan como proteínas de unión a NLRP3 para regular su oligomerización y activación. NEK7 es una serina/treonina cinasa esencial para la entrada mitótica, progresión del ciclo celular, división celular, y progresión mitótica. Se expresa en una variedad de tejidos tales como el cerebro, corazón, pulmón, hígado, y bazo. La sobreexpresión de NEK7 induce la producción de células anómalas, que tienen una conexión íntima con tumores, tales como retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar y carcinoma de cabeza y cuello.

25 Se ha usado ampliamente un gran número de inhibidores para alterar las rutas de señalización efectoras que implican IL-1 β o IL-18 sin suprimir la respuesta inflamatoria. Los inhibidores de la activación del inflamasoma NLRP3 que bloquean la interacción NLRP3-NEK7 pueden tener actividad terapéutica o profiláctica en varias enfermedades humanas, tales como diabetes tipo 2 (DT2), aterosclerosis, gota y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, el mecanismo exacto de NLRP3-NEK7 no se entiende bien.

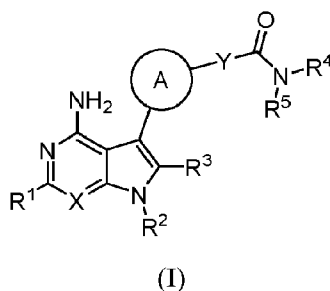
30 Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar inhibidores que se seleccionen como diana directamente NEK7 para afectar a la respuesta inflamatoria modulada por el inflamasoma NLRP3 en varias enfermedades patológicas, tales como gota, aterosclerosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, degeneración macular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, y enfermedad inflamatoria del intestino. Realizaciones de la presente divulgación satisfacen esta necesidad y proporcionan ventajas relacionadas adicionales.

35 Journal of Medicinal Chemistry, vol. 62, n.º 8, páginas 4158-4173 describe derivados a base de pirrolo[2,3-d]pirimidina que se dice que son inhibidores de la cinasa 3 receptora de tirosina similar a Fms (FLT3) potentes y eficaces por vía oral para tratar la leucemia mielógena aguda.

Breve resumen

40 En resumen, realizaciones de la presente divulgación proporcionan compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y profármacos de los mismos, que son capaces de inhibir NEK7 y/o modular la actividad del inflamasoma NLRP3.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la estructura (I):



55 sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o profármaco de los mismos, en los que cada uno de A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen a continuación.

En otro aspecto, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos dados a conocer, y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de inflamación.

Descripción detallada

5 En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de diversas realizaciones de la divulgación. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la divulgación puede ponerse en práctica sin estos detalles.

10 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "comprender" y variaciones del mismo, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no se limita a".

15 En la presente descripción, cualquier intervalo de concentración, intervalo porcentual, intervalo de razón o intervalo de número entero debe entenderse que incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo enumerado y, cuando sea apropiado, fracciones del mismo (tales como una décima y una centésima de un número entero), a menos que se indique lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" y "de manera aproximada" significan $\pm$ el 20 %, $\pm$ el 10 %, $\pm$ el 5 % o $\pm$ el 1 % del intervalo, valor, o estructura indicados, a menos que se indique lo contrario. Debe entenderse que los términos "un(o)" y "una", tal como se usan en el presente documento, se refieren a "uno o más" de los componentes enumerados. El uso de la alternativa (por ejemplo, "o") debe entenderse que significa cualquiera de una, ambas o cualquier combinación de las mismas de las alternativas.

25 La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que un rasgo, una estructura o característica particular descrito en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de las expresiones "en una realización" en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los rasgos, las estructuras, o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

30 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

35 La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma en singular "un(o)", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

45 "Carboxi" o "carboxilo" se refiere al radical -CO₂H.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

50 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tiol" se refiere al sustituyente -SH.

55 "Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

60 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, tales como alquilo C₄-C₆, y similares, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal carbonada y ramificaciones carbonadas, pero no incluye átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está sustituido opcionalmente.

“Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, insaturado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono (alquenilo C₂-C₁₂), de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C₂-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal carbonada y ramificaciones carbonadas, pero no incluye átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está sustituido opcionalmente.

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₁₂), de dos a nueve átomos de carbono (alquinilo C₂-C₉), o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden seleccionarse ejemplos de grupos alquinilo del grupo que consiste en etinilo, propargilo, but-1-ino, but-2-ino, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal carbonada y ramificaciones carbonadas, pero no incluye átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está sustituido opcionalmente.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono (alcoxilo C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alcoxilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alcoxilo C₁-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxilo está sustituido opcionalmente.

“Aminilo” se refiere a un radical de la fórmula -NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente. Cuando ambos de R_a y R_b son H, un grupo “aminilo” es igual que un grupo “amino” tal como se ha definido anteriormente. La porción de alquilo C₁-C₆ de un grupo aminilo está sustituida opcionalmente a menos que se establezca lo contrario.

“Aminilalquilcicloalquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_bNR_cR_d donde R_a es cicloalquilo tal como se defina en el presente documento, R_b es alquilo C₁-C₆, R_c es H o alquilo C₁-C₆ y R_d es alquilo C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente. El cicloalquilo y cada porción de alquilo C₁-C₆ de un grupo aminilalquilcicloalquilo están sustituidos opcionalmente a menos que se establezca lo contrario.

“Anillo aromático” se refiere a una molécula o porción de una molécula (es decir, un radical) plana cíclica con un anillo de enlaces de resonancia que presenta estabilidad aumentada en relación con otras disposiciones conectivas con los mismos conjuntos de átomos. Generalmente, los anillos aromáticos contienen un conjunto de átomos coplanarios unidos de manera covalente y comprenden un número de electrones π (por ejemplo, enlaces sencillos y dobles alternos) que es para pero no un múltiplo de 4 (es decir, $4n + 2$ electrones π , donde $n = 0, 1, 2, 3$, etc.). Los anillos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftenilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidonilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un “anillo aromático” incluye todos los radicales que están sustituidos opcionalmente.

“Arilo” se refiere a un radical de sistema de anillos carbocíclico que comprende de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀) y al menos un anillo aromático carbocíclico. Con los propósitos de las realizaciones de esta invención, el radical arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno, y trifenileno. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo arilo está sustituido opcionalmente.

“Cianoalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente ciano. El sustituyente -CN puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está sustituido opcionalmente.

“Carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a un sistema de anillos, en el que cada uno de los átomos de anillo son carbono.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o carbocíclico policíclico no aromático que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono de anillo (cicloalquilo C₃-C₁₅), desde tres hasta diez átomos de carbono de anillo (cicloalquilo C₃-C₁₀), o desde tres hasta ocho átomos de carbono de anillo (cicloalquilo C₃-C₈), o cualquier valor dentro de estos intervalos tales como de tres a cuatro átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₄), y que es saturado o

parcialmente insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está sustituido opcionalmente.

"Alquilocicloalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo cicloalquilo y R_b es un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilocicloalquilo está sustituido opcionalmente.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillos descrita en el presente documento que se condensa a otra estructura de anillos.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro, o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está sustituido opcionalmente.

"Halocicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo halocicloalquilo está sustituido opcionalmente.

"Haloalquilocicloalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo cicloalquilo y R_b es un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilocicloalquilo está sustituido opcionalmente.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo. El radical hidroxialquilo se junta en la cadena principal a través del átomo de carbono de alquilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo hidroxialquilo está sustituido opcionalmente.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillos no aromático de 3 a 18 miembros, por ejemplo de 3 a 10 miembros o de 3 a 8 miembros, que tiene de uno a diez átomos de carbono de anillo (por ejemplo, de dos a diez) y desde uno hasta seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es parcial o totalmente saturado y es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espirocíclicos y/o en puente. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en un radical heterociclilo están oxidados opcionalmente, y los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, hexahidro-1H-pirrolizina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, azetidino, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo está sustituido opcionalmente.

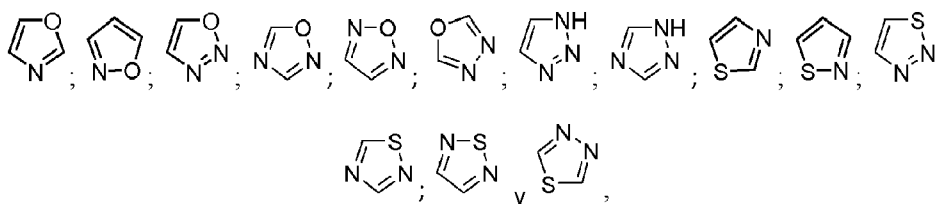
"Haloheterociclilalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo y R_b es un grupo haloheterociclilo tal como se defina en el presente documento. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloheterociclilalquilo está sustituido opcionalmente.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo y R_b es un grupo heterociclilo tal como se defina en el presente documento. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo está sustituido opcionalmente.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 18 miembros, por ejemplo de 5 a 6 miembros, que comprende de uno a trece átomos de carbono de anillo, de uno a seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Los radicales heteroarilo pueden ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo,

benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofurano, benzofurano, benzotieno (benzotieno), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofurano, dibenzotieno, furano, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepino, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente.

Oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo se refieren a las siguientes estructuras, respectivamente:



en los que el oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, y 1,3,4-tiadiazolilo se unen al resto de la molécula mediante un enlace covalente a uno de los átomos de carbono en el anillo del oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, y 1,3,4-tiadiazolilo.

El término “sustituido” tal como se usa en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquilcarbonilo, alcoxilo, alcóxialquilo, aminalquilo, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o hidroxilalquilo) en el que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1,2,3 o todos los átomos de hidrógeno) se reemplaza por un enlace en un sustituyente distinto de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes distintos de hidrógeno incluyen, pero no se limitan a: sustituyentes amino, carboxilo, ciano, hidroxilo, halo, nitro, oxo, tiol, tioxo, alquilo, alqueno, alquilcarbonilo, alcoxilo, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o hidroxilalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores.

En algunas realizaciones específicas, las sustituciones opcionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros.

El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento de enfermedades, tal como se defina a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento prevista (*in vivo*) o el sujeto y el estado patológico que está tratándose, por ejemplo. El peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, la manera de administración, y similares, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica que vaya a seguirse, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra, y el sistema de administración físico en el que se lleva.

Tal como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, un trastorno o estado médico que incluye, pero no se limita a, un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto todavía puede estar aquejado del trastorno subyacente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o un estado, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o un estado, ralentizar, detener, o revertir la progresión de una enfermedad o un estado, o cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que notifique uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque puede no haberse realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

El término “coadministración”, “administrado en combinación con” y sus equivalentes gramaticales, tal como se usa en el presente documento, abarca la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones independientes, la administración en diferentes momentos en composiciones independientes, o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica de las bases libres, que son biológicamente tolerables, o biológicamente adecuadas de otro modo para la administración al sujeto. Véanse, en general, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zürich, 2002. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfo-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

“Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos libres, que son biológicamente tolerables, o biológicamente adecuadas de otro modo para la administración al sujeto. Véanse, generalmente, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zürich, 2002. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzetamina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario tales como sales de haluro de alquilo de amina cuaternaria (por ejemplo, bromuro de metilo).

Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína, tal como el inflammasoma NLRP3 o NEK7 o la asociación del inflammasoma NLRP3 - NEK7. Por consiguiente, los términos “antagonista” e “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos en el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que la proteína diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento, o la diseminación de un tumor.

El término “agonista”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos en el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo,

se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que el polipéptido diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

- 5 La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras a y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular.

10 El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" se refiere a un agente biológicamente activo que se refiere a la capacidad del agente para reducir preferentemente la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, a través de interacción directa o indirecta con la diana.

15 "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y en algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

"Mamífero" incluye humanos y tanto animales domésticos tales como animales de laboratorio como mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como fauna silvestre, y similares.

20 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, compuestos de la estructura (I)). Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de
25 profármaco ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14 y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Chem. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. El término "profármaco" también pretende
30 incluir cualquier portador unido de manera covalente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra tal profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en el presente documento, se preparan normalmente modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, para dar el compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o tiol está unido a
35 cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco del compuesto activo a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional de amina en el compuesto activo, y similares.

40 El término "*in vivo*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

Realizaciones divulgadas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la estructura (I).

45 Determinadas realizaciones también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, realizaciones incluyen compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta divulgación a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente administrando un compuesto radiomarcado de la
50 divulgación en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o humano, permitiendo que haya un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

55 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

60 A menudo, las cristalizaciones producen un solvato de los compuestos divulgados en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende uno o más compuestos de la divulgación con una o más moléculas de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Alternativamente, en otras realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como hidrato, incluyendo monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, los compuestos de la divulgación son un verdadero solvato, mientras que
65 en otros casos, los compuestos de la divulgación simplemente retienen agua adventicia o es una mezcla de agua

más algún disolvente adventicio.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento de circunstancias descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo sustituido opcionalmente” significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

Una “composición farmacéutica” se refiere a formulaciones de compuestos de la divulgación y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración de compuestos de la divulgación a mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

“Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante.

Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye “enantiómeros”, que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los compuestos de la divulgación (es decir, los compuestos de la estructura (I)) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de asimetría geométrica y pueden así dar lugar a estereoisómeros tales como enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se definen, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos. Realizaciones incluyen, por tanto, todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también pretende incluirse todas las formas tautoméricas.

Las realizaciones de la presente divulgación incluyen todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención. También se incluyen atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace sencillo, donde las diferencias de energía debidas a la tensión estérica u otros factores contribuyentes crean una barrera frente a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de conformeros individuales. Como ejemplo, determinados compuestos de la divulgación pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificarse o enriquecerse para la presencia de un atropisómero.

En algunas realizaciones, los compuestos de la estructura (I) son una mezcla de enantiómeros o diastereómeros. En otras realizaciones, los compuestos de la estructura (I) son sustancialmente un enantiómero o diastereómero.

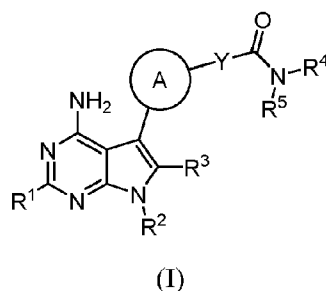
Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Realizaciones incluyen, por tanto, tautómeros de los compuestos divulgados.

El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C, usando el programa informático ACD/Nombre versión 9.07 y/o el programa de denominación informático ChemDraw Professional versión 17.0.0.206 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra normalmente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto tal como se describe a continuación, todos los enlaces se identifican en los diagramas de estructura química en el presente documento, excepto para todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno como para completar la valencia.

Compuestos

La divulgación proporciona compuestos incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y profármacos de los mismos, que son capaces de inhibir NEK7 y/o modular la actividad del inflammasoma NLRP3.

Realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o profármaco del mismo, en el que:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

Y es CHOH o NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

R⁶ es independientemente, en cada aparición, halo, alquilo C₁-C₆, ciano, hidroxilalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones de la estructura (I):

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

Y es CHOH o NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros;

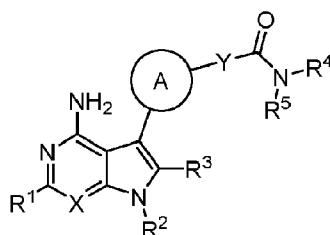
R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

R⁶ es independientemente, en cada aparición, halo, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆.

Algunas realizaciones más específicas proporcionan un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o profármaco del mismo, en el que:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es CHOH o NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

R⁶ es independientemente, en cada aparición, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, ciano, hidroxilalquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En determinada realización, R¹ es H. En otras realizaciones, R¹ alquilo C₁-C₆, tal como metilo.

En una realización, se proporcionan compuestos de la estructura (I), donde R² es alquilo C₄-C₆ ramificado, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclilo C₃-C₈ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido

opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros.

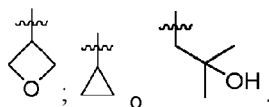
5 En otra realización, se proporcionan compuestos de la estructura (I), donde R² es alquilo C₄-C₆ ramificado, cicloalquilo C₃-C₄, o heterociclilo C₃-C₈, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros.

10 En realizaciones específicas, R² es ciclopropilo u oxetanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo. En otras realizaciones, R² es oxetanilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo u oxetanilo no sustituido.

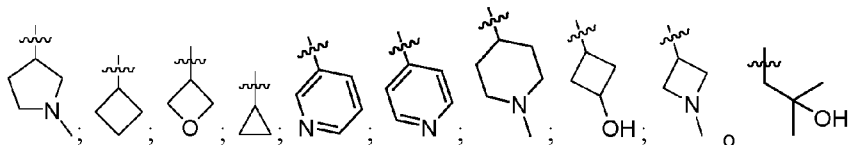
15 En realizaciones específicas, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, u oxetanilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo. En otras realizaciones, R² es oxetanilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo u oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es pirrolidinilo sustituido con N-metilo. En determinadas realizaciones específicas, R² es ciclobutilo no sustituido.

20 En diferentes realizaciones, R² es alquilo C₄-C₆ ramificado sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, en algunas realizaciones R² es 2-metilpropilo sustituido opcionalmente con hidroxilo.

25 En realizaciones más específicas, R² tiene una de las siguientes estructuras:



30 En algunas realizaciones específicas, R² tiene una de las siguientes estructuras:



35 En otras realizaciones, R³ es H. En otras realizaciones, R³ alquilo C₁-C₆, tal como metilo.

35 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁴ es oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R⁴ es isoxazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y halocicloalquilo C₃-C₈. En realizaciones específicas adicionales, R⁴ está sustituido con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o halocicloalquilo C₃-C₈.

40 En determinadas realizaciones, R⁴ es oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

50 En determinadas realizaciones, R⁴ es isoxazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

alquilheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, R⁴ es tiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, R⁴ es isotiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, R⁴ es 1,2,4-tiadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

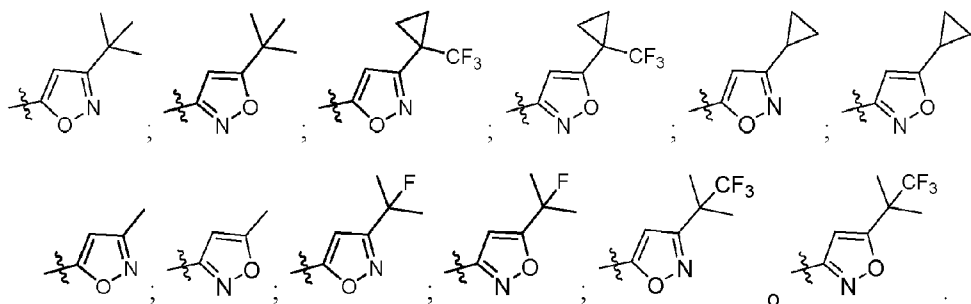
En determinadas realizaciones, R⁴ es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, R⁴ es 1,2,4-triazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, R⁴ es 1,3,4-oxadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos.

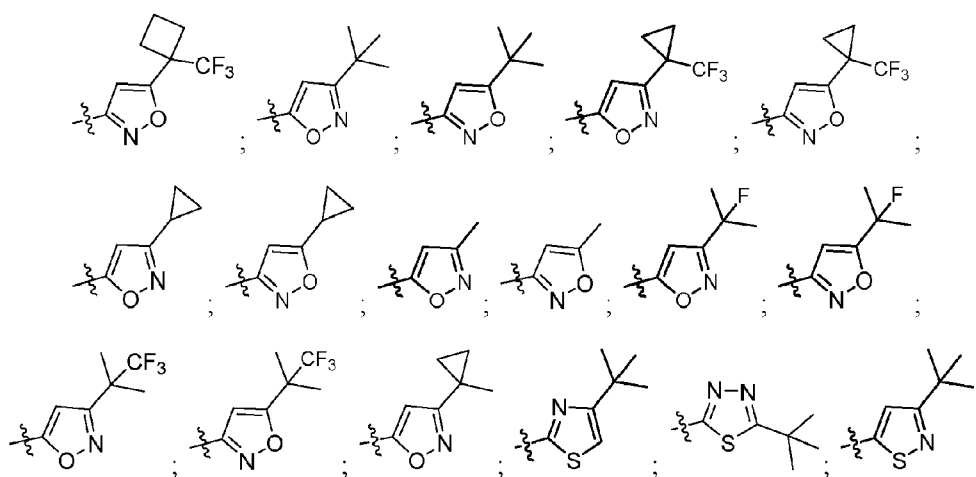
En determinadas realizaciones, R⁴ está sustituido con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:

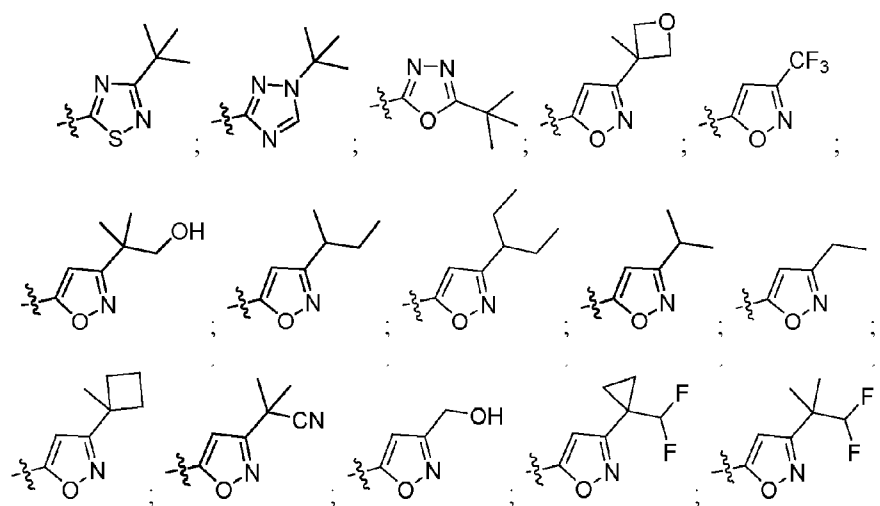


En otras diversas realizaciones, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:

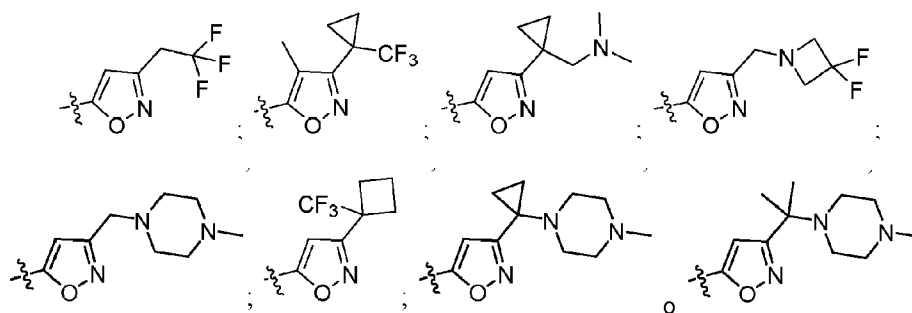
5



10

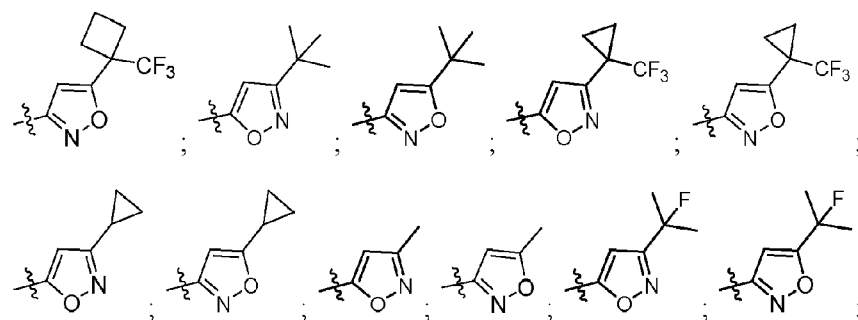


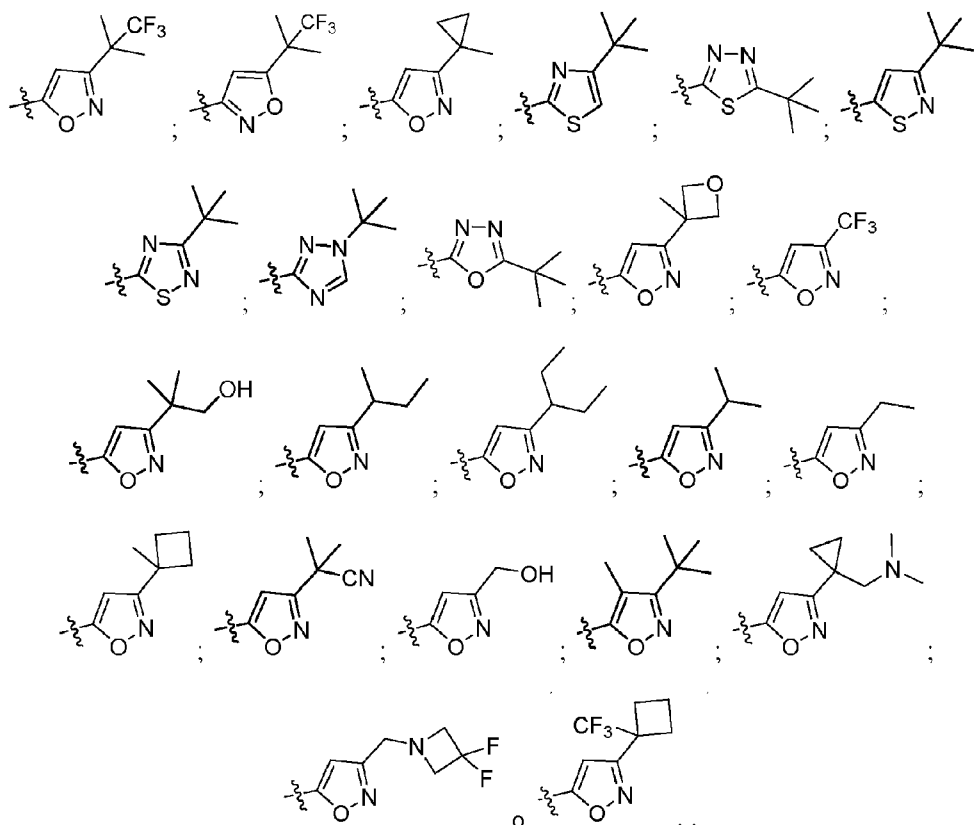
15



En otras diversas realizaciones, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:

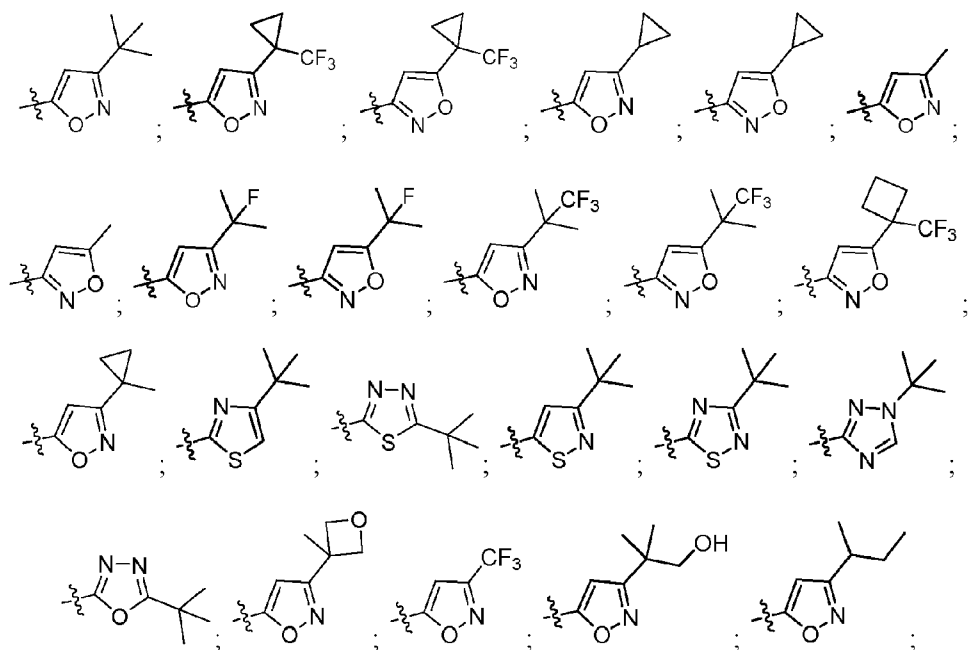
20

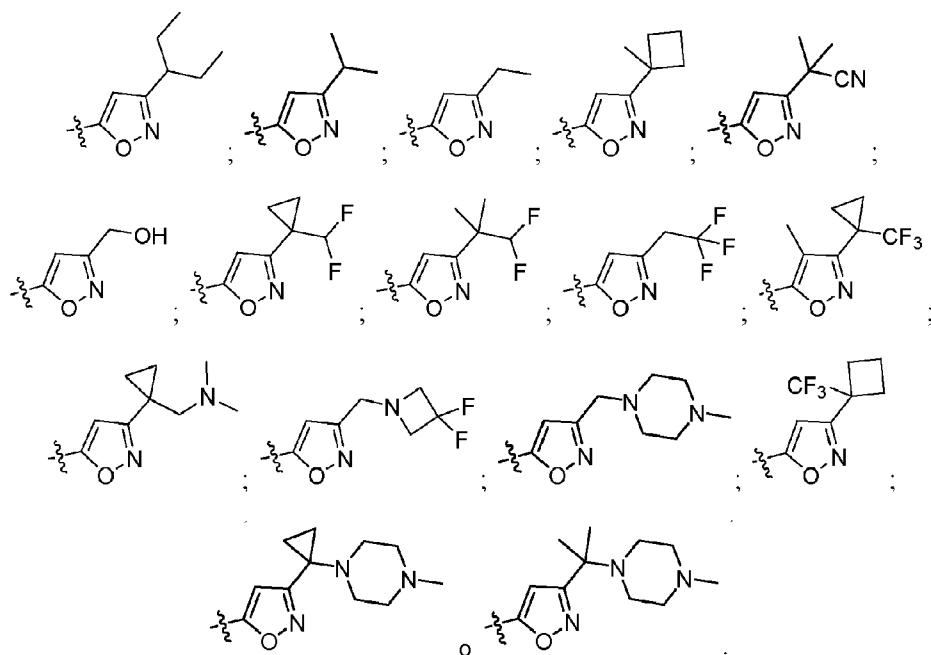




En determinadas realizaciones específicas, R² alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros; y

R⁴ tiene una de las siguientes estructuras:



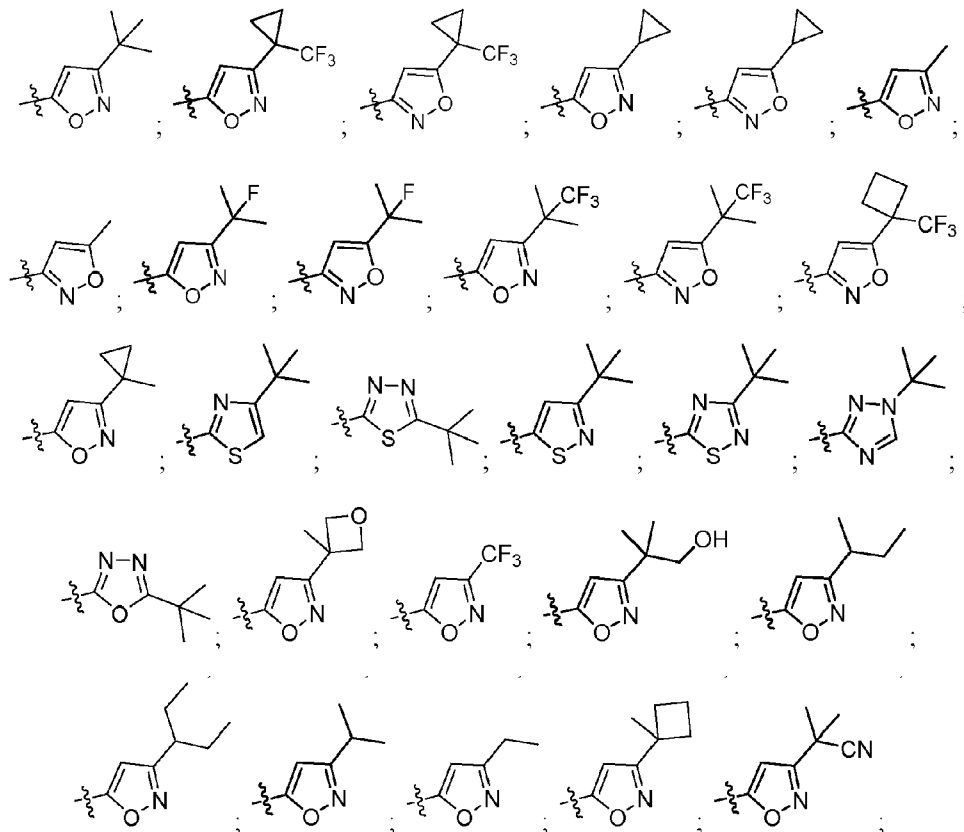


5

En determinadas realizaciones específicas, R^2 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros; y

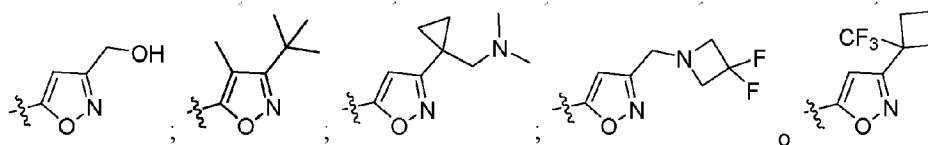
15

R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



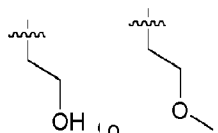
20

25



En realizaciones más específicas, R^2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^2 tiene una de las siguientes estructuras:

5



En otras realizaciones, R^5 es H. En otras realizaciones, R^5 alquilo C_1-C_6 , tal como metilo.

10 En determinadas realizaciones, Y es C(H)(OH). En otras realizaciones, Y es NH.

En diversas realizaciones, A es arilo C_6-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^6 . Se entiende que A es un radical divalente.

15 En determinadas realizaciones, A es un arilo C_6-C_{10} divalente sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros divalente sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, A es un anillo heterocíclico de 3-8 miembros divalente sustituido opcionalmente que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En determinadas realizaciones, A es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros divalente sustituido
20 opcionalmente que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En determinadas realizaciones, A es un grupo divalente seleccionado de fenilo, piridinilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En otras realizaciones, A es fenilo. En diferentes realizaciones, A es ciclohexilo saturado o insaturado. En más realizaciones, A es piridinilo.

25

En determinadas realizaciones, A es pirimidinilo, que está sustituido opcionalmente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, A no está sustituido. En realizaciones diferentes de las anteriores, A está sustituido con uno o más R^6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones R^6 es halo. En algunas realizaciones, R^6 es cloro o fluoro. En otras realizaciones, R^6 es fluoro.

30

En algunas realizaciones, R^6 es hidroxilalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, hidroxilalquilo C_1-C_6 es $-CH_2CH_2OH$. En otras realizaciones, R^6 es ciano. En algunas realizaciones, R^6 es alcoxilo C_1-C_6 . En realizaciones más específicas, el alcoxilo C_1-C_6 es metoxilo.

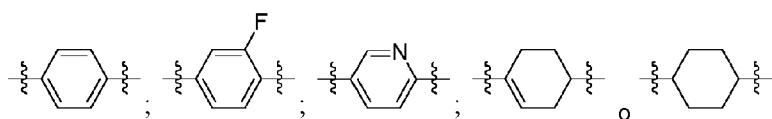
35

En determinadas realizaciones, A es un grupo divalente seleccionado de fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahydronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, ditiazinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; - 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidino, y xantenilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

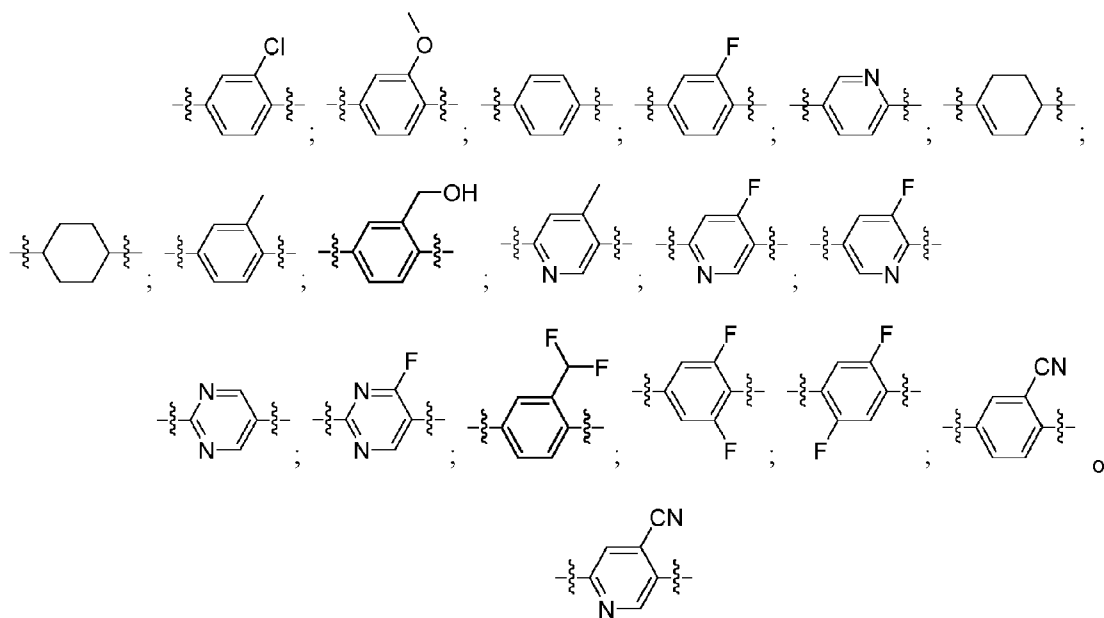
50

En realizaciones específicas, A tiene una de las siguientes estructuras:

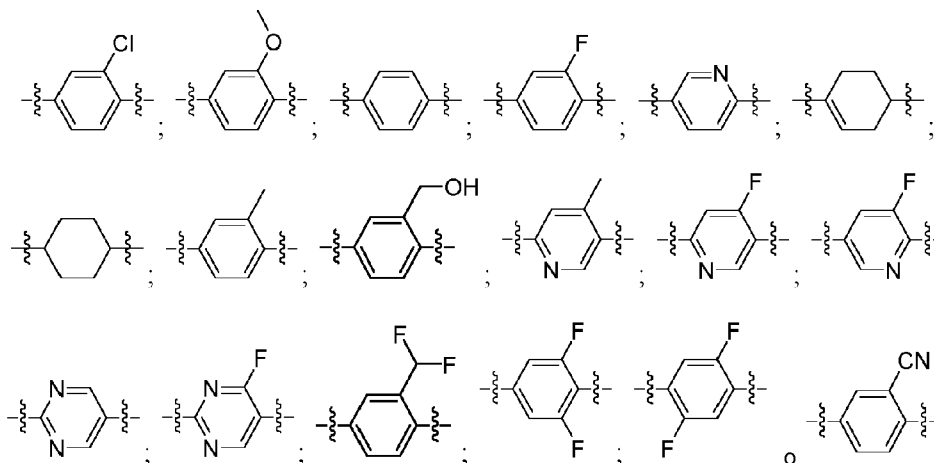
55



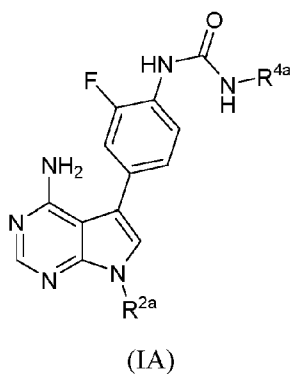
En algunas realizaciones específicas, A tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones específicas, A tiene una de las siguientes estructuras:



En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (IA):

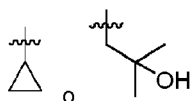


o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o profármaco del mismo, en el que:

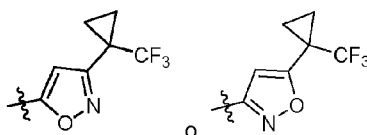
R^{2a} es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros;

R^{4a} es isoxazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , o haloalquilocicloalquilo C_3-C_8 .

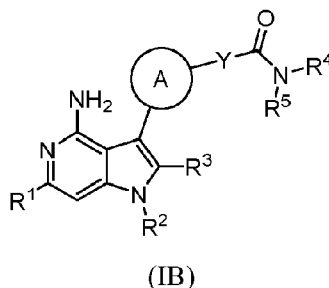
En realizaciones más específicas, R^{2a} es un alquilo C_1-C_6 ramificado sustituido con hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8 . En realizaciones más específicas, R^{2a} tiene una de las siguientes estructuras:



En determinadas realizaciones, R^{4a} es isoxazolilo sustituido con haloalquilocicloalquilo C_3-C_8 . En algunas realizaciones, R^{4a} es fluoroalquilocicloalquilo C_3-C_8 . En realizaciones todavía más específicas, R^{4a} es fluoroalquilociclopropilo o fluoroalquilociclobutilo. En realizaciones más específicas, R^{4a} tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones, X es CH. En algunas realizaciones más específicas, el compuesto tiene la siguiente estructura (IB):



o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o profármaco del mismo, en el que:

A es arilo C_6-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^6 ;

X es CH o N;

Y es CHOH o NH;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y alcoxilo C_1-C_6 ;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxilo C₁-C₆; y

R⁶ es independientemente, en cada aparición, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, ciano, hidroxilalquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

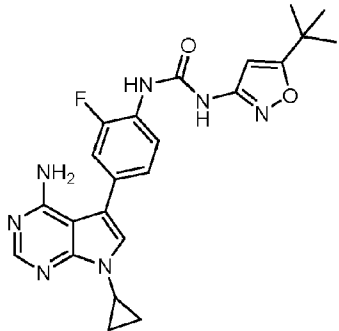
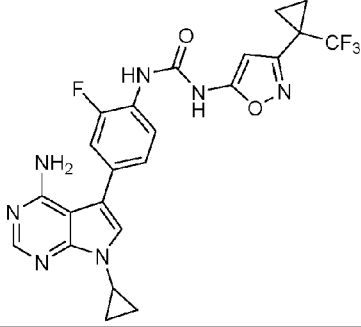
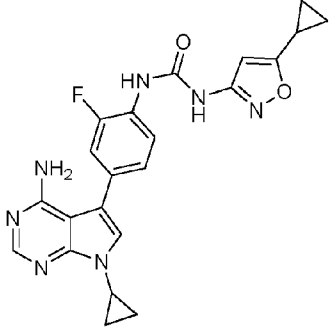
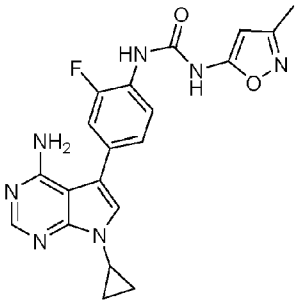
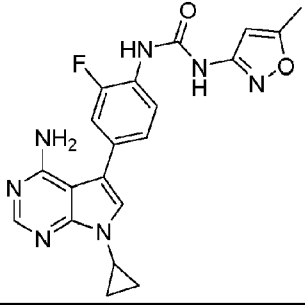
En una determinada realización, el compuesto de la estructura (I) es un modulador del inflammasoma NLRP3.

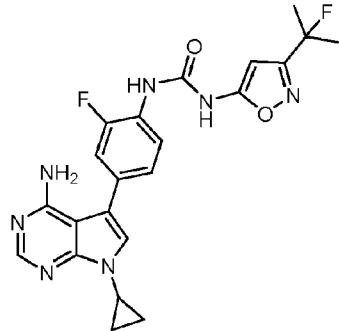
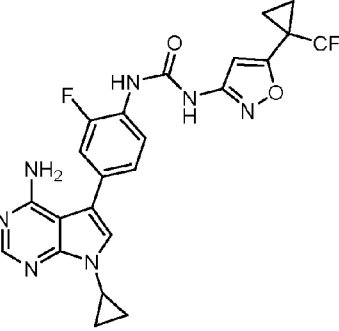
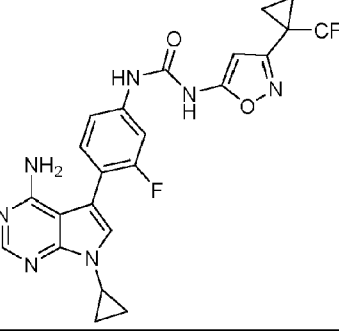
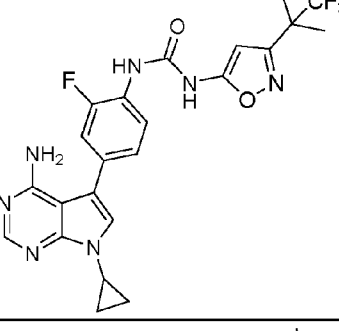
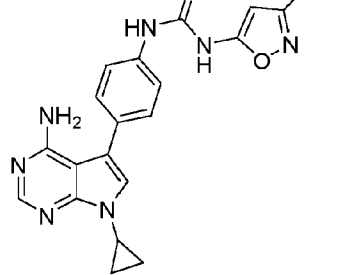
En una realización específica, el compuesto de la estructura (I) es un inhibidor de NEK7 en un paciente o en una muestra biológica.

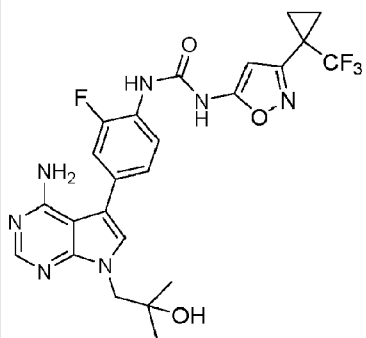
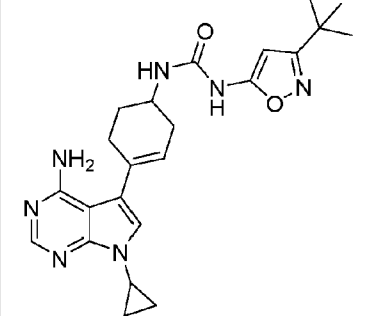
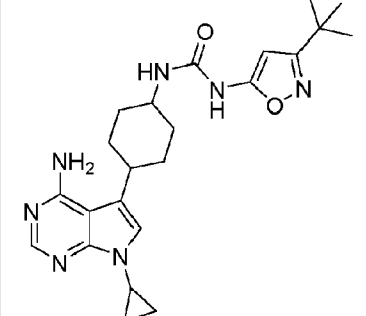
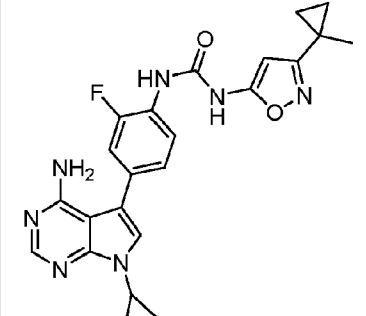
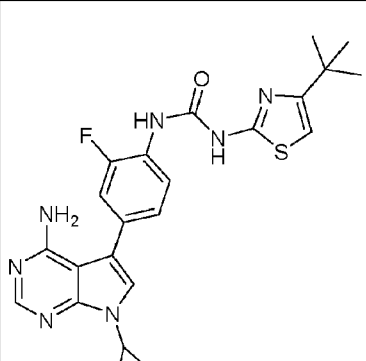
Los compuestos proporcionados por la invención tienen una de las estructuras expuestas en la tabla 1 a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero de los mismos. Los compuestos en la tabla 1 se prepararon tal como se describe en los ejemplos o métodos conocidos en la técnica y se analizaron mediante espectrometría de masas y/o ¹H-RMN.

Tabla 1. Compuestos representativos de la estructura (I)

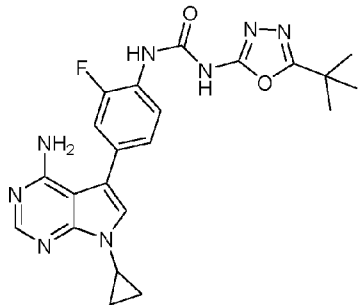
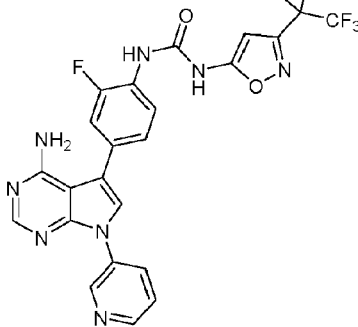
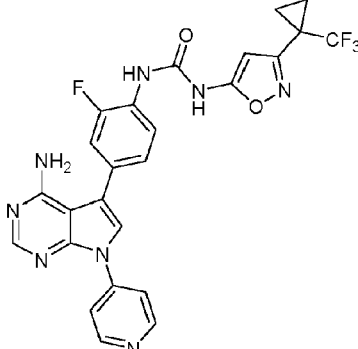
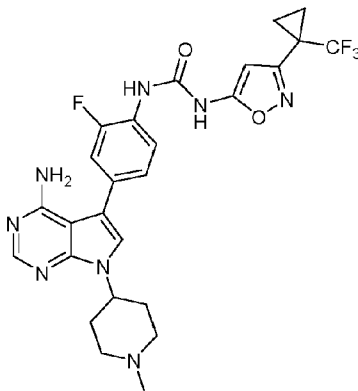
N.º	Estructura	Nombre
1		1-(4-(4-amino-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-5-il)urea
2		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-5-il)urea
3		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-5-il)urea

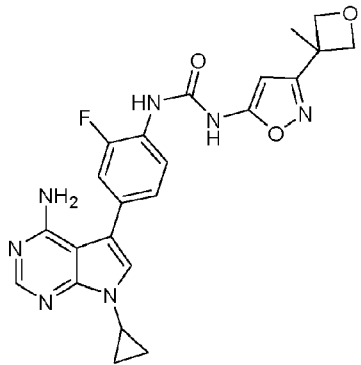
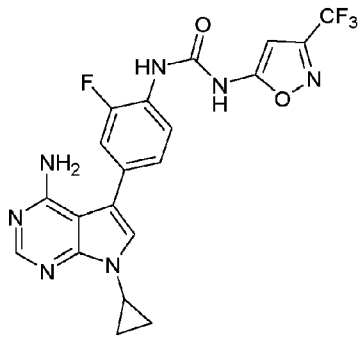
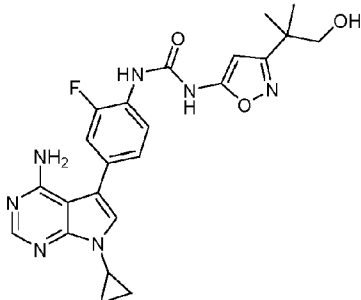
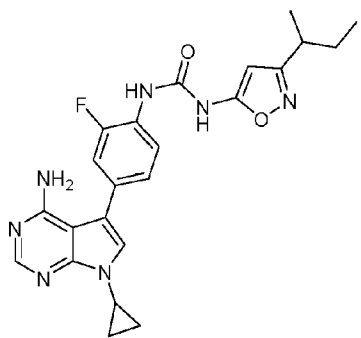
4		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-3-il)urea
5		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
6		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)urea
7		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea
8		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea

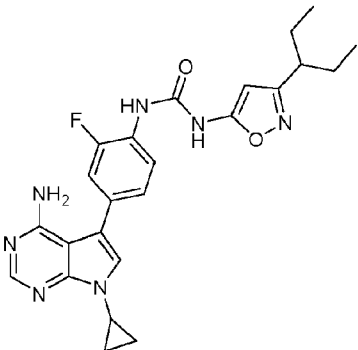
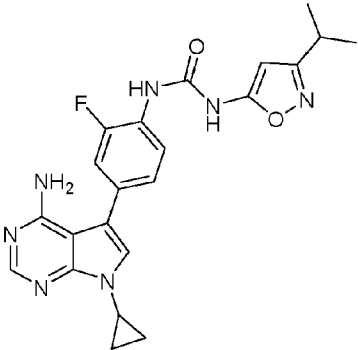
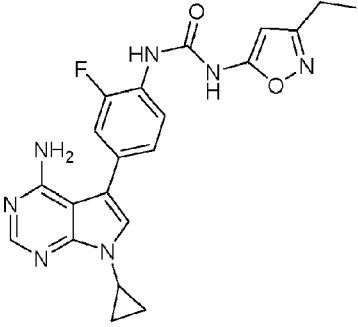
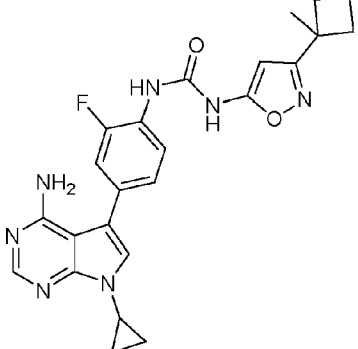
9		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea
10		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
11		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
12		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea
13		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)fenil)-3-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)urea

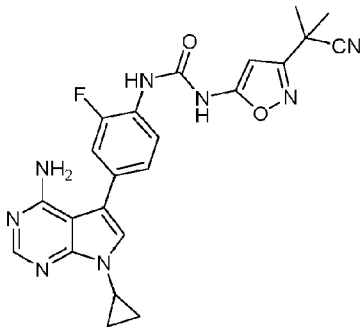
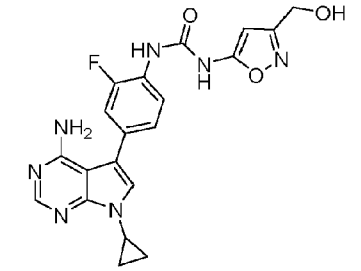
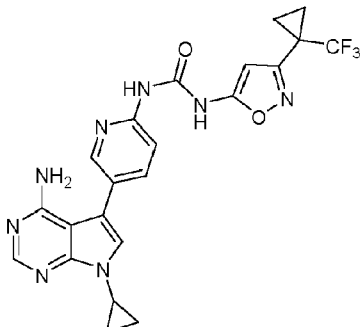
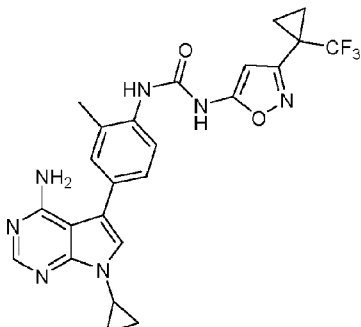
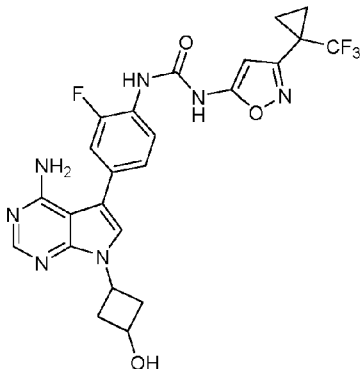
14		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
15		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-5-il)urea
16		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)ciclohexil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isoxazol-5-il)urea
17		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-metilciclopropil)isoxazol-5-il)urea
18		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(<i>terc</i> -butil)tiazol-2-il)urea

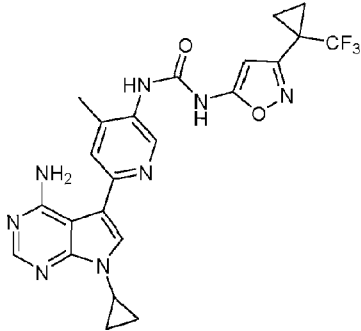
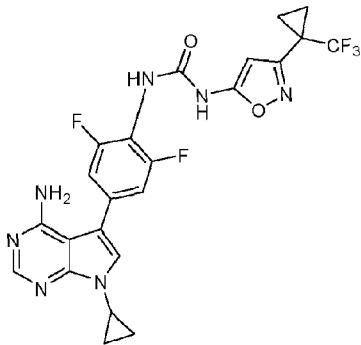
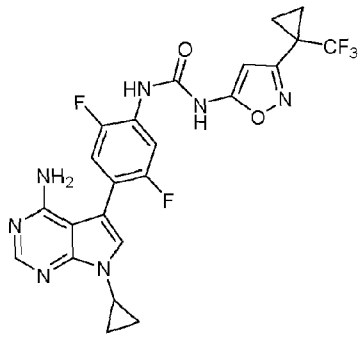
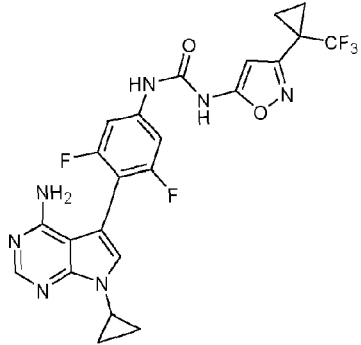
19		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(<i>terc</i> -butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea
20		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)isotiazol-5-il)urea
21		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)urea
22		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(<i>terc</i> -butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)urea

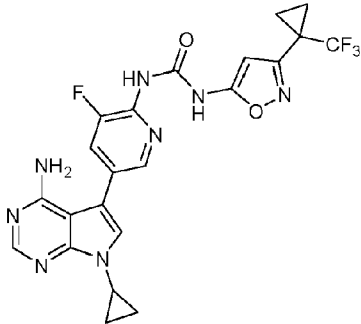
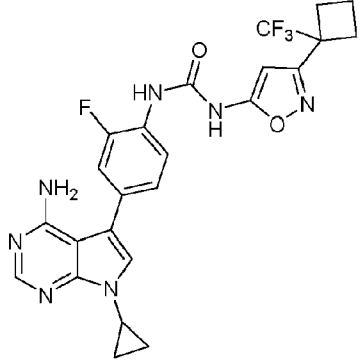
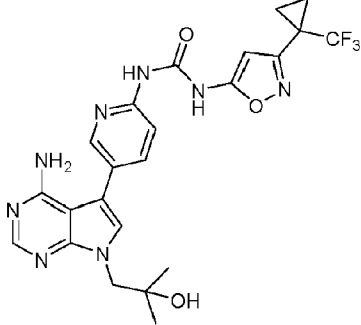
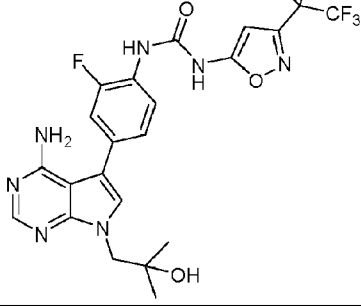
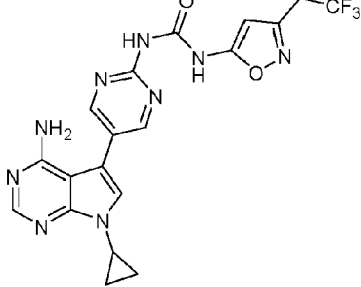
23		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(<i>terc</i> -butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)urea
24		1-(4-(4-amino-7-(piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
25		1-(4-(4-amino-7-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
26		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

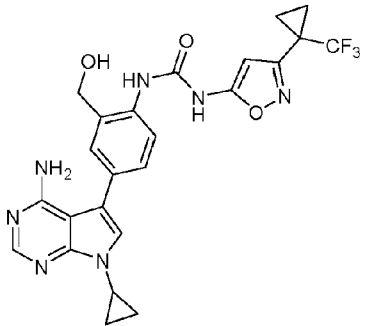
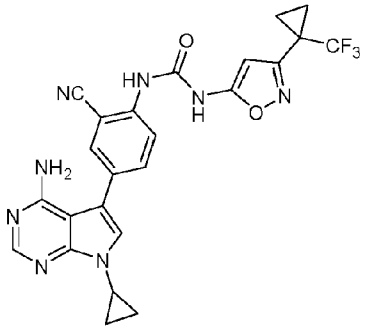
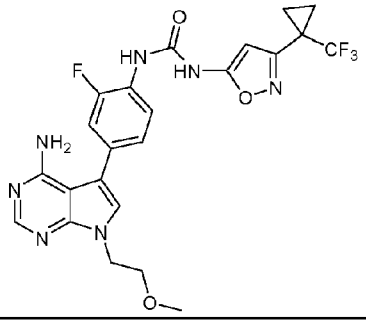
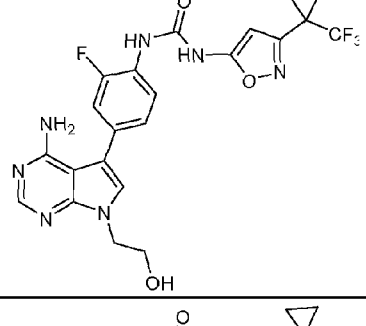
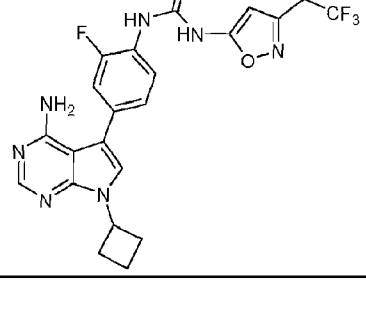
27		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(3-metiloxetan-3-il)isoxazol-5-il)urea
28		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea
29		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea
30		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(sec-butil)isoxazol-5-il)urea

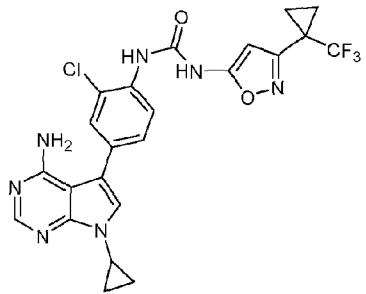
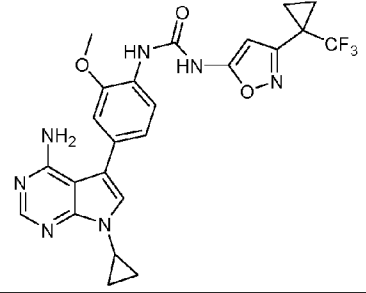
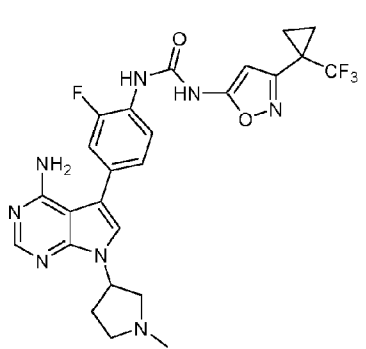
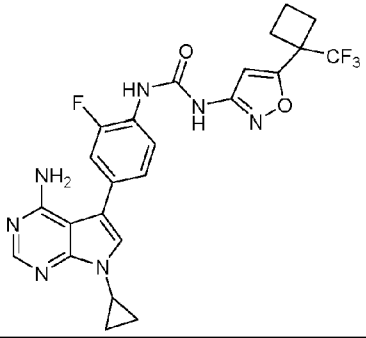
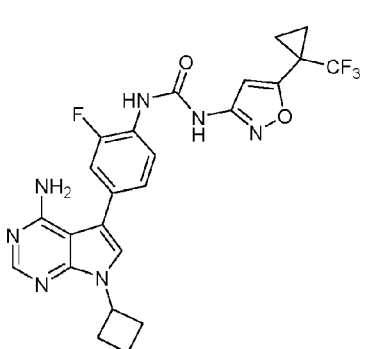
31		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(pentan-3-il)isoxazol-5-il)urea
32		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)urea
33		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-etilisoxazol-5-il)urea
34		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-metilciclobutil)isoxazol-5-il)urea

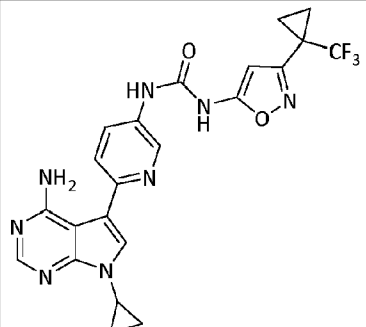
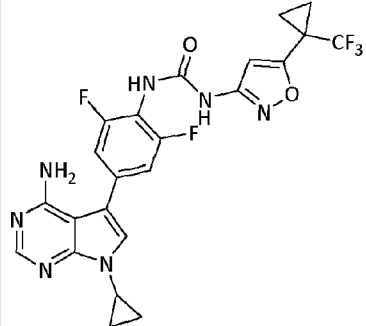
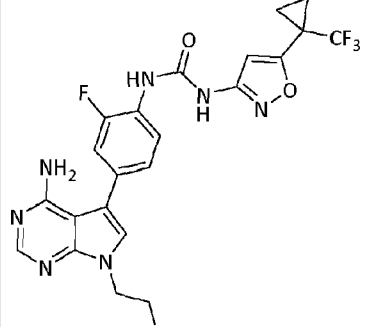
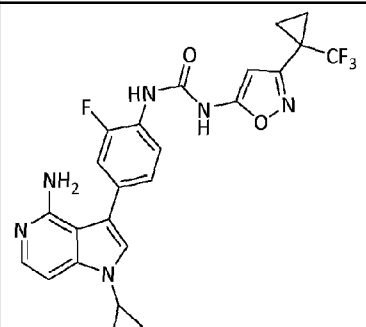
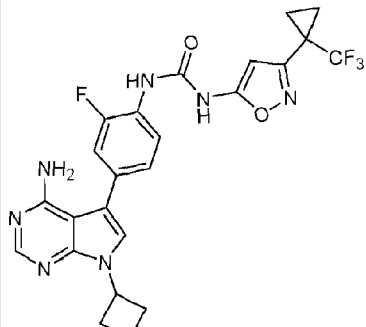
35		1-(4-(4-amino-7-ciclopil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)urea
36		1-(4-(4-amino-7-ciclopil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)urea
37		1-(5-(4-amino-7-ciclopil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pidin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopil)isoxazol-5-il)urea
38		1-(4-(4-amino-7-ciclopil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopil)isoxazol-5-il)urea
39		1-(4-(4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopil)isoxazol-5-il)urea

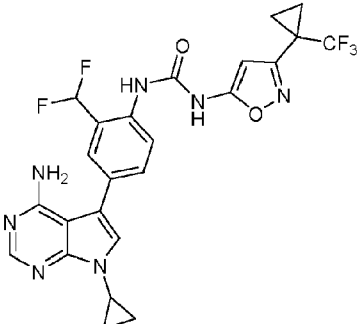
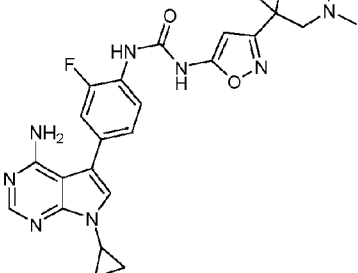
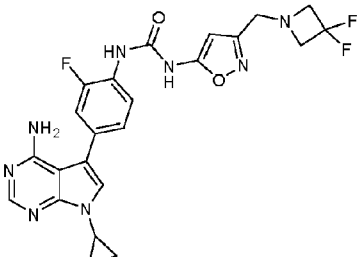
40		1-(6-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
41		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
42		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2,5-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
43		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-3,5-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

44		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
45		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)urea
46		1-(5-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
47		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
48		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)pirimidin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

49		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
50		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-cianofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
51		1-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
52		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
53		1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

54		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
55		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
56		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
57		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-3-il)urea
58		1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea

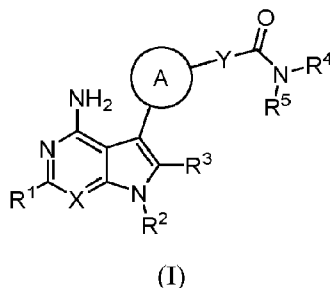
59		1-(6-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
60		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
61		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
62		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-d]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
63		1-(4-(4-amino-7-(1-metilazetidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

64		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(difluorometil)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
65		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
66		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)isoxazol-5-il)urea

Se entiende que en la presente descripción, combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son admisibles únicamente si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

- 5 En una realización adicional, diversos compuestos de la divulgación que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Sales de los compuestos de la divulgación pueden convertirse en su forma de ácido o base libre mediante técnicas convencionales.
- 10 Se proporcionan a continuación métodos para producir los compuestos descritos en el presente documento. En general, pueden obtenerse componentes de partida de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en el presente documento.

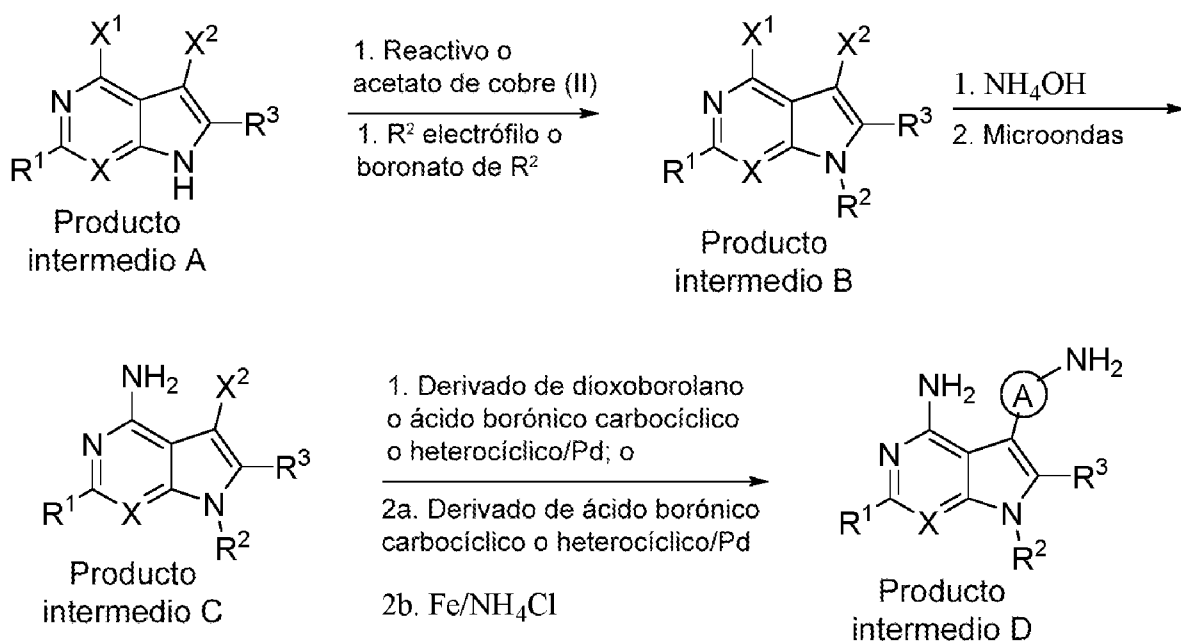
- 15 Los siguientes esquemas de reacción generales ilustran ejemplos de la invención de compuestos de la estructura (I):



o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o profármaco de los mismos, en los que cada uno de A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen a continuación.

Esquema de reacción general 1

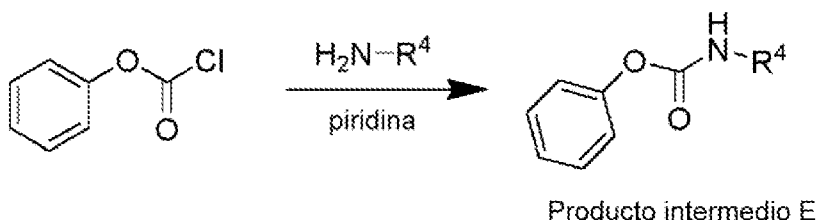
El siguiente esquema de reacción general, en el que X¹ y X² son independientemente halógenos, y X, R¹, R², R³ y A tienen los significados descritos en el presente documento, ilustra ejemplos de métodos de producción del producto intermedio de amina D:



Tal como se muestra en el esquema de reacción general 1, la alquilación de pirimidina/piridina-pirrol (es decir, el producto intermedio A) con un boronato de cicloalquilo o un electrófilo apropiado en presencia de base proporciona el producto intermedio B. Este precursor se trata con hidróxido de amonio para formar el derivado de pirrolopirimidin/piridin-4-amina, producto intermedio C. El producto intermedio C resultante puede someterse entonces a arilación catalizada por paladio para formar el producto intermedio D.

Esquema de reacción general 2

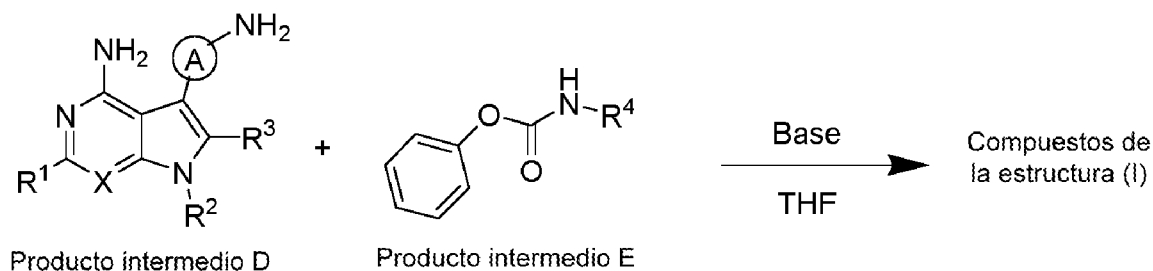
El siguiente esquema de reacción general ilustra ejemplos de métodos de producción del producto intermedio de carbamato E:



Tal como se muestra en el esquema de reacción general 2, el producto intermedio E puede prepararse en presencia de base mediante reacción de cloroformiatos de fenilo y la heteroaril-amina indicada (un análogo sustituido con amina de R⁴). El esquema de reacción general 2 representa la preparación de compuestos en los que R⁵ es H; sin embargo, pueden prepararse compuestos en los que R⁵ es distinto de H mediante métodos similares mediante la instilación de R⁵ después de la preparación del producto intermedio E, o mediante el uso de una heteroaril-amina sustituida de manera apropiada.

Esquema de reacción general 3

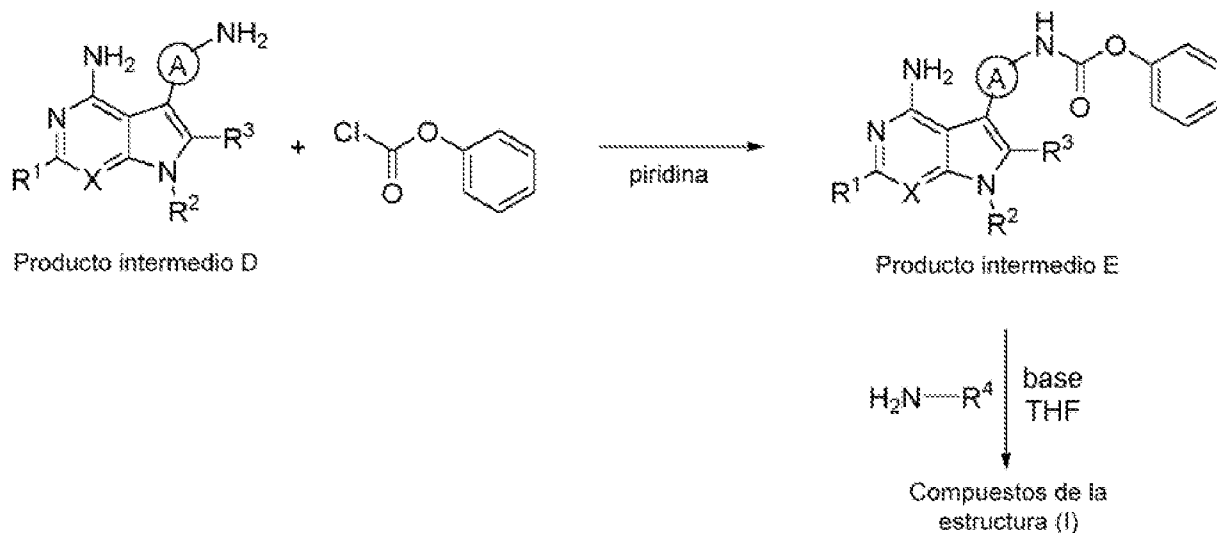
El siguiente esquema de reacción general ilustra ejemplos de métodos de producción de los compuestos de la estructura (I):



El producto intermedio D y el producto intermedio E se tratan con una base (por ejemplo, trimetilamina, DIPEA, DMAP, y similares) en THF para proporcionar los compuestos de la estructura (I).

Esquema de reacción general 4

El siguiente esquema de reacción general ilustra ejemplos de métodos de producción de los compuestos de la estructura (I):



El producto intermedio D se hace reaccionar con el carbonocloridato de fenilo mostrado en condiciones apropiadas para producir el producto intermedio E. El producto intermedio E se acopla entonces con la amina usando una base adecuada (por ejemplo, trimetilamina, DIPEA, DMAP, y similares) en THF para proporcionar los compuestos de la estructura (I).

Cualquiera de los esquemas de reacción anteriores puede modificarse en cualquier etapa para añadir y/o modificar un sustituyente que puede añadirse o modificarse según sea apropiado durante cualquier fase de la síntesis global de los compuestos deseados.

Los expertos en la técnica también apreciarán que en los procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquililililo o diarilalquililililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranol, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos. Los grupos protectores se añaden o eliminan opcionalmente según técnicas convencionales, que son conocidas por un experto en la técnica y tal como se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Tal como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang, resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán, aunque tales derivados protegidos de compuestos de esta divulgación pueden no presentar actividad farmacológica tal cual, pueden administrarse a un mamífero y metabolizarse después de eso en el organismo para formar compuestos de la divulgación que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos".

Composiciones farmacéuticas

Otras realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende uno cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección. Todavía en más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto tal como se divulga en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, agente antineoplásico). Ejemplos no limitativos de tales agentes terapéuticos se describen a continuación en el presente documento.

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en mediante aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, y tópica. Además, a modo de ejemplo únicamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas, e intranasales.

En determinadas realizaciones, un compuesto tal como se describe en el presente documento se administra de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, se administran formulaciones de acción prolongada mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el compuesto se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas se dirigen a y se absorben selectivamente por el órgano. Aún en otras realizaciones, el compuesto tal como se describe en el presente documento se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia. Aún en otras realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se administra por vía tópica.

En los métodos de tratamiento a los que se hace referencia en la presente divulgación, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la estructura (I) a un sujeto que padece o se le diagnostica que tiene dicha enfermedad, trastorno, o estado médico. Las cantidades o dosis eficaces pueden determinarse mediante métodos tales como modelado, ensayos clínicos o estudios de aumento de la dosis, por ejemplo, el modo o la vía de administración o suministro de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, el trastorno, o estado, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud y respuesta del sujeto a fármacos, y el criterio del médico que lo trata.

Los compuestos según la divulgación son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, las dosificaciones de desde 10 hasta 5000 mg, desde 100 hasta 5000 mg, desde 1000 mg hasta 4000 mg al día, y desde 1000 hasta 3000 mg al día son ejemplos de dosificaciones que se usan en algunas realizaciones. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que va a tratarse, el peso corporal del sujeto que va a tratarse, y la preferencia y experiencia del médico que atiende.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se administran en una dosis única. Normalmente, tal administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se usan otras vías según sea apropiado. Una dosis única de un compuesto de la divulgación también puede usarse para el tratamiento de un estado agudo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se administran en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la dosificación es aproximadamente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis veces, o más de seis veces al día. En otras realizaciones, la dosificación es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otra realización, los compuestos de la divulgación y otro agente (por ejemplo, agente antineoplásico) se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de compuestos de la divulgación y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. Aún en otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, se logra y mantiene la dosificación continua mientras sea necesario.

La administración de compuestos de la divulgación puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, se administran compuestos de la divulgación durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 ó 28 días. En

algunas realizaciones, se administran compuestos de la divulgación durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas realizaciones, se administran compuestos de la divulgación en un tratamiento prolongado de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos duraderos.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se administran en formas de dosificación individuales. Se conoce en la técnica que debido a la variabilidad interindividual en la farmacocinética del compuesto, la individualización de la pauta posológica es necesaria para una terapia óptima.

10 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, se formulan composiciones farmacéuticas de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos divulgados en preparaciones que pueden usarse en aplicaciones farmacéuticas. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se usa cualquier técnica, portador, y excipiente farmacéuticamente aceptables como adecuados para formular las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

20 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la estructura (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) y diluyente(s), excipiente(s), y portador(es) farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación. En el presente documento se engloban todas las combinaciones de principios activos expuestos en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de esta divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la estructura (I).

35 En una determinada realización, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la estructura (I) son moduladores del inflammasoma NLRP3.

En una realización específica, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la estructura (I) inhiben NEK7 cuando se administran a un paciente o a una muestra biológica.

40 Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) proporcionados en el presente documento en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, un trastorno o estado médico que ha de tratarse. En realizaciones específicas, el mamífero es un humano. En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se usan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

50 En una realización, uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) se formulan en disoluciones acuosas. En realizaciones específicas, la disolución acuosa se selecciona, a modo de ejemplo únicamente, de un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. En otras realizaciones, uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) se formulan para administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosales incluyen penetrantes que son apropiados para la barrera que va a atravesarse. Todavía en otras realizaciones en las que los compuestos descritos en el presente documento se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen disoluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, tales disoluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

60 En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos, por ejemplo, con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en formas de dosificación orales que incluyen, a modo de ejemplo únicamente, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones, y similares.

En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Excipientes adecuados son, en particular, materiales de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, a modo de ejemplo únicamente, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

En una realización, las formas de dosificación, tales como comprimidos y núcleos de gragea, se dotan de uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se usan disoluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosificación. Las disoluciones de azúcar, contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como a modo de ejemplo únicamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. También se añaden opcionalmente tinturas y/o pigmentos a los recubrimientos con propósitos de identificación. Adicionalmente, las tinturas y/o los pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En determinadas realizaciones, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento en otras formas de dosificación orales. Las formas de dosificación orales incluyen cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas blandas selladas compuestas por gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas duras contienen los principios activos mezclados con uno o más materiales de relleno. Los materiales de relleno incluyen, a modo de ejemplo únicamente, lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo únicamente, uno o más aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.

Todavía en otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes multidosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones para inyección. Todavía en otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En realizaciones adicionales, se preparan suspensiones de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo únicamente, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, en otras realizaciones, el principio activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I), descritos en el presente documento como principio activo. El principio activo está en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento engloban formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones, y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores inertes, farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen disoluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una disolución que contiene liposomas, micelas, o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se divulga en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluye disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de su uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, y así sucesivamente.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) toman ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en disolución, en suspensión o ambos. Normalmente, cuando la composición se administra como una suspensión, una primera porción del agente está presente en disolución y una segunda porción del agente está presente en forma particulada, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil-metilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), poliacarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I). El término "agente solubilizante" incluye generalmente agentes que dan como resultado la formación de una disolución micelar o una disolución verdadera del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como pueden ser glicoles, poliglicoles oftálmicamente aceptables, por ejemplo, polietilenglicol 400, y éteres de glicol.

Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tamponantes, incluyendo ácidos tales como los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Las composiciones también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como Merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las composiciones pueden incluir uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o con otros propósitos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquil éteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Las composiciones pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiera. Los antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo únicamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis única no resellables. Alternativamente, se usan recipientes de múltiples dosis resellables, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En realizaciones alternativas, se emplean otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos.

Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de suministro o portadores útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se suministran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En la presente invención son útiles diversos materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante de unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de tales agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (a) de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 % p/v de glicerol, (b) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % p/v de metionina, (c) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/v de monioglicerol, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) del 0,003 % a aproximadamente el 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) del 0,001 % a aproximadamente el 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación es mayor del 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 9,75 %, 9,50 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o el 0,0001 % p/p, p/v, o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación está en el intervalo de desde de manera aproximada el 0,0001 % hasta de manera aproximada el 50 %, de manera aproximada el 0,001 % a de manera aproximada el 40 %, de manera aproximada el 0,01 % a de manera aproximada el 30 %, de manera aproximada el 0,02 % a de manera aproximada el 29 %, de manera aproximada el 0,03 % a de manera aproximada el 28 %, de manera aproximada el 0,04 % a de manera aproximada el 27 %, de manera aproximada el 0,05 % a de manera aproximada el 26 %, de manera aproximada el 0,06 % a de manera aproximada el 25 %, de manera aproximada el 0,07 % a de manera aproximada el 24 %, de manera aproximada el 0,08 % a de manera aproximada el 23 %, de manera aproximada el 0,09 % a de manera aproximada el 22 %, de manera aproximada el 0,1 % a de manera aproximada el 21 %, de manera aproximada el 0,2 % a de manera aproximada el 20 %, de manera aproximada el 0,3 % a de manera aproximada el 19 %, de manera aproximada el 0,4 % a de manera aproximada el 18 %, de manera aproximada el 0,5 % a de manera aproximada el 17 %, de manera aproximada el 0,6 % a de manera aproximada el 16 %, de manera aproximada el 0,7 % a de manera aproximada el 15 %, de manera aproximada el 0,8 % a de manera aproximada el 14 %, de manera aproximada el 0,9 % a de manera aproximada el 12 %, de manera aproximada el 1 % a de manera aproximada el 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la cantidad del uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación es igual a o menor de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad del uno o más compuestos seleccionados de compuestos de la estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

Los materiales de acondicionamiento para su uso en el acondicionamiento de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen los que se encuentran, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de acondicionamiento farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases de tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos, y cualquier material de acondicionamiento adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendidos. Por ejemplo, el/los recipiente(s) incluye(n) uno o más compuestos

descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se divulga en el presente documento. El/los recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una etiqueta o descripción de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit incluye normalmente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de tubo y/o portador, envase, recipiente, vial que enumeran el contenido y/o instrucciones para su uso, y prospecto con instrucciones para su uso. También se incluirá normalmente un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente sobre o asociada con el recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está en un recipiente cuando se adjuntan, moldean o graban letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta en el propio recipiente, una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que el contenido va a usarse para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica instrucciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dosificador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase contiene, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. O bien, el envase o dispositivo dosificador está acompañado de instrucciones para la administración. O bien, el envase o dosificador está acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. para fármacos recetados, o el prospecto del producto aprobado. En algunas realizaciones, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible, se colocan en un recipiente apropiado, y se etiquetan para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos

Realizaciones de la presente divulgación son útiles como moduladores del inflamasoma NLRP3 mediante la inhibición de NEK7 en una especie huésped. Por tanto, los compuestos de la estructura (I) también son útiles en el tratamiento de estados mediados por moléculas de señalización efectoras como IL- β e IL-18.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

En una realización, la presente divulgación es útil como inhibidor del mecanismo de activación del inflamasoma NLRP3. Por tanto, los compuestos de la estructura (I) también son útiles en el tratamiento de estados resultantes de esa activación en una especie huésped.

En otra realización, los compuestos de la estructura (I) son útiles como inhibidores de la interacción NLRP3 (proteína)-NEK7 (proteína). Por tanto, los compuestos también son útiles en el tratamiento de estados resultantes de la asociación de NLRP3-NEK7 en una especie huésped.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la estructura (I) son útiles en el tratamiento de estados humanos mediados por efectores seleccionados del grupo que consiste en IL- β , IL-18, y caspasa-1.

Realizaciones de la invención también se refieren a compuestos según la estructura (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflamasoma NLRP3. Además, realizaciones de la invención se refieren al uso de compuestos según la estructura (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflamasoma NLRP3. En determinadas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto según la estructura I o sales fisiológicamente aceptables del mismo, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por NLRP3.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de enfermedades o estados inflamatorios mediados por el inflamasoma NLRP3 mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la estructura (I).

En determinadas realizaciones, las enfermedades que pueden tratarse con un compuesto de la estructura (I) incluyen diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, hígado graso, síndrome metabólico, asma, psoriasis, obesidad, daño tisular agudo y crónico provocado por infección, gota, artritis, enteritis, hepatitis, peritonitis, silicosis, quemaduras solares en la piel inducidas por UV, hipersensibilidad de contacto, septicemia, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, esclerosis múltiple, y síndrome de Muckle-Wells.

En determinadas otras realizaciones, los compuestos de la estructura (I) se usan en métodos para el tratamiento de trastornos o enfermedades seleccionados de trastornos autoinmunitarios, inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, estados isquémicos, y cáncer. En algunas realizaciones más específicas, los compuestos de la estructura (I) se usan en métodos para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD).

En algunas realizaciones, los trastornos asociados con NEK7 que son tratables con un compuesto de la estructura (I) se seleccionan de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, celiaquía, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y cáncer.

También se incluyen en el presente documento métodos de tratamiento en los que al menos un compuesto de la estructura (I) se administra en combinación con un agente antiinflamatorio o terapéutico. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, AINE, inhibidores de enzimas ciclooxigenasas inespecíficos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Los ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica, e hidroxicloroquina.

Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, y salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, o prednisona.

En realizaciones adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato sódico de oro o auranofina.

La divulgación también incluye realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradisinina y antagonistas de bradisinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median en interacciones implicadas en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de canales de sodio, agonistas de receptores opioides, bloqueantes de canales de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Otras realizaciones de la divulgación se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo anti-monoclonal (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

Los agentes terapéuticos usados en combinación con los compuestos de la estructura (I) también pueden incluir compuestos de molécula pequeña que inhiben la activación de los inflamomas NLRP3, tales como MCC950, sulforafano, iisoliquiritigenina, β -hidroxibutirato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, 3,4-metilendioxi- β -nitroestireno

(MNS), y partenolida.

Todavía otras realizaciones de la divulgación se refieren a combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor elegido de metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolímús, azatioprina, y micofenolato de mofetilo.

Los compuestos divulgados de la estructura (I) pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes antineoplásicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer con propósitos de tratar el cáncer.

En algunas realizaciones, los agentes antineoplásicos pertenecen a las siguientes categorías:

agentes alquilantes: tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocuuona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-3024, VAL-0834;

compuestos de platino: tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

agentes de alteración del ADN: tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina-1,3;

inhibidores de topoisomerasa: tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

modificadores de microtúbulos: tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

antimetabolitos: tales como asparaginasa-3, azacitidina, levofolinato cálcico, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacytarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur-2,3, trimetrexato;

antibióticos antineoplásicos: tales como bleomicina, dactinomycin, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

hormonas/antagonistas: tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida-1,3;

inhibidores de aromatasa: tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

inhibidores de cinasas de molécula pequeña: tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifamib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib.

En algunas realizaciones, los medicamentos que se administran junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado suministrado de forma útil mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones para angina, por ejemplo diltiazem; antiálgicos, por ejemplo cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo cefalosporinas, penicilinas, estreptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo metapirileno; antiinflamatorios por ejemplo beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo noscapina; broncodilatadores, por ejemplo efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por

ejemplo, insulina o glucagón. Para un experto en la técnica, quedará claro que, cuando sea apropiado, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Los agentes divulgados en el presente documento u otros agentes adecuados se administran dependiendo del estado que esté tratándose. Por tanto, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la divulgación se coadministrarán con otros agentes tal como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de manera simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación independientes, y la administración independiente. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse de manera simultánea. Alternativamente, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse de manera simultánea, en los que ambos agentes están presentes en formulaciones independientes. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse justo seguido por y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con una separación de unos pocos minutos, o con una separación de unas pocas horas, o con una separación de unos pocos días.

En algunas realizaciones, los compuestos de la estructura (I) se administran como monoterapia.

Para la identificación de una transducción de señales o de una ruta mecanística y para la detección de interacciones entre diversas rutas de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal. Los compuestos de las realizaciones de la invención también pueden usarse como reactivos para someter a prueba rutas de transducción de señales dependientes de NEK7 en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

Los métodos de tratamientos a los que se hace referencia en la divulgación de la invención pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de la estructura (I) puede determinarse particularmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el transcurso de la investigación o aplicación clínica. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos inhiban la actividad de NEK7, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* puede llevarse a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular.

En algunas realizaciones, se determinó la CI_{50} de los compuestos de la estructura (I) para inhibir NEK7 mediante la concentración del compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa NEK. Los compuestos de la estructura (I) presentaron valores de potencia de CI_{50} de menos de aproximadamente 5 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 1 mM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, tal como se describe con más detalle en los ejemplos.

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente divulgación y los métodos de preparación y prueba de tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, y a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las moléculas con un único estereocentro, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más estereocentros, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos a modo de ejemplo.

Procedimientos generales

Se registraron todos los experimentos de RMN de protón en un espectrómetro Bruker NEO equipado con una sonda BBFO a 400 MHz. Los disolventes deuterados contenían menos del 0,05 % v/v de tetrametilsilano que se usó como señal de referencia (establecida a 0,00 ppm). Cuando los disolventes deuterados no contenían tetrametilsilano, los picos de disolvente no deuterado residual se usaron como señal de referencia, según las directrices publicadas (J. Org. Chem. 1997, 62(21), 7512-7515). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades de δ). Las constantes de acoplamiento están en hercios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen

multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), qt (quintuple) o sa (singlete ancho).

Los análisis mediante CL/MS se realizaron en un equipo de UHPLC 1290 Infinity II de Agilent Technologies con un detector de EM G6125.

Se realizaron las reacciones con microondas con un equipo Monowave 300 de Anton Paar GmbH usando protocolos convencionales.

Ensayo enzimático de NEK7

Se mezclaron sustrato de caseína (de leche bovina, mezcla hidrolizada y parcialmente desfosforilada de caseínas α , β y κ , obtenida de Sigma Aldrich, catálogo # C4765, diluida en agua destilada hasta una concentración final de 1 mg/ml) y NEK7 humana recombinante de longitud completa (expresada por baculovirus en células de insecto Sf9 usando una etiqueta de GST N-terminal, obtenida de SignalChem, catálogo # N09-10G, 0,1 μ g/ μ l) en tampón de ensayo (Hepes 20 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA 0,02 mg/ml, Na_3VO_4 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %). Se dispensaron los compuestos de interés (dilución en serie de 3 veces en DMSO desde 10 μ M hasta 0,5 nM) o vehículo (DMSO al 1 %) en la mezcla de reacción de cinasas mediante la tecnología Acoustic (Echo550; rango de nanolitros). Después de incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos, se inició la reacción de cinasas mediante la adición de [^{33}P]-ATP (actividad específica de 10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) y se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se detuvo la reacción mediante la aplicación puntual de la mezcla de reacción en tiras de papel de fosfocelulosa P81. Después del lavado, se midió la radiactividad del papel P81 y se expresaron los datos de actividad cinasa como el porcentaje de actividad cinasa restante en las muestras de prueba en comparación con las reacciones con vehículo. Se obtuvieron los valores de CI_{50} y ajustes de curva usando Prism (software GraphPad).

Ensayo de liberación de IL-1 β

Se sembraron en placa aproximadamente 1,5 millones de células THP-1 en cada pocillo de una placa TC de 6 pocillos y se incubaron con PMA 40 nM en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas. Luego, se retiraron los medios y se dejaron reposar las células en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas, después de lo cual se retiraron los medios y se pretrataron las células durante 2 horas con diversas concentraciones de compuestos de interés (normalmente, dilución en serie de 3 veces en RPMI + FBS al 5 %, oscilando las concentraciones en un rango de desde 1 μ M hasta 0,5 nM) en RPMI (FBS al 5 %). Se retiraron de nuevo los medios y se incubaron las células con 250 ng/ml de LPS y compuestos de interés (concentraciones como anteriormente) en RPMI (FBS al 5 %) durante 2 horas. Se retiraron los medios por última vez y se incubaron las células con nigericina 20 μ M y compuestos de interés (concentraciones como anteriormente) en Opti-MEM durante 30 minutos. Después se recogieron los medios celulares y se determinó la cantidad de IL-1 β escindida usando un instrumento JESS (Protein Simple) y protocolos convencionales. Se obtuvo el anticuerpo para IL-1 β escindida de Cell Signaling (catálogo #83186S) y se usó a una dilución 1:20 en diluyente de anticuerpo 2. Se usó anticuerpo secundario 1x anti-conejo-HRP de Protein Simple junto con luminol y peróxido de Protein Simple para la detección quimioluminiscente. El tiempo de incubación del anticuerpo primario se aumentó de desde 30 minutos hasta 60 minutos.

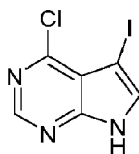
Abreviaturas:

$^{\circ}\text{C}$ (grado Celsius); ^1H -RMN (resonancia magnética nuclear de protón); ACN (acetonitrilo); Boc (*tert*-butiloxicarbonilo); DCM (diclorometano); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); $\text{DMSO-}d_6$ (dimetilsulfóxido deuterado); eq. (equivalente); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo); h (hora); HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución); CL-EM (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas); MeOH (metanol); mg (miligramo); min (minuto); ml (mililitro); mmol (milimol); *n*-BuOH (1-butanol); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis(trifenilfosfina)-paladio); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)); TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio); TBDMS (*tert*-butildimetilsililo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); CCF (cromatografía en capa fina)

Preparación de productos intermedios sintéticos

PRODUCTO INTERMEDIO A

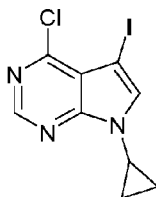
4-CLORO-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA



Se añadió *N*-yodosuccinimida (1,465 g, 6,51 mmol) a una disolución con agitación de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,000 g, 6,51 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua (2 x 25 ml), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,7 g, rendimiento del 93 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,96 (sa, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H); CL/EM: 279,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B1

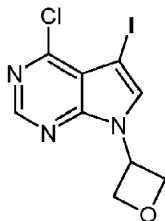
4-CLORO-7-CICLOPROPIL-5-YODO-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDINA



Se añadieron acetato de cobre (II) (0,650 g, 3,58 mmol), 2,2'-bipiridina (0,559 g, 3,58 mmol), y bicarbonato de sodio (0,601 g, 7,16 mmol) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (A1, 1,000 g, 3,58 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,615 g, 7,16 mmol) en dicloroetano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a 70 °C bajo atmósfera de oxígeno durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con DCM (2 x 20 ml). Se lavaron los filtrados combinados con agua (20 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 15 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,7 g, rendimiento del 61 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,67 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 1,06-1,10 (m, 4H). CL/EM: 319,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B2

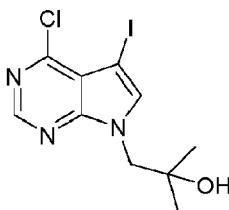
4-CLORO-5-YODO-7-(OXETAN-3-IL)-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDINA



Se añadieron K₂CO₃ (0,40 g, 2,86 mmol) y 3-yodooxetano (0,32 g, 1,71 mmol) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (A, 0,40 g, 1,43 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en hielo triturado (50 g) y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua (2 x 5 ml), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,2 g, rendimiento del 42 %). CL/EM: 335,7 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B3

1-(4-CLORO-5-YODO-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-7-IL)-2-METILPROPAN-2-OL

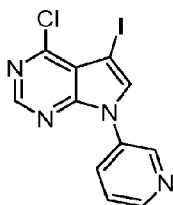


Se añadió NaH₂PO₄ (0,105 g, 0,877 mmol) a una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (A1, 0,250 g, 0,895 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,157 ml, 1,762 mmol), y K₂CO₃ (0,121 g, 0,877 mmol) en ACN (3 ml) y agua (1 ml).

Se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 150 °C durante 1 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 18 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (0,1 g, rendimiento del 17 %). CL/EM: 351,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B4

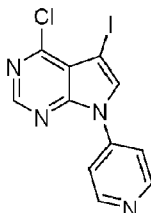
4-CLORO-5-YODO-7-(PIRIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA



Se añadieron trietilamina (0,905 g, 8,95 mmol) y acetato de cobre (II) (0,975 g, 5,37 mmol) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A, 1,000 g, 3,58 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (0,880 g, 7,16 mmol) en DCM (25 ml) y se agitó la mezcla resultante a 40 °C bajo atmósfera de oxígeno durante 40 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron los filtrados combinados con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar material en bruto. Se agitó esto con dietil éter al 30 % en éter de petróleo durante 30 minutos a 25 °C, se filtró, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,4 g, rendimiento del 29 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,05 (sa, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (sa, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H). CL/EM: 356,8 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B5

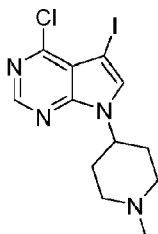
4-CLORO-5-YODO-7-(PIRIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para B4, partiendo de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A, 0,50 g, 1,789 mmol) y ácido 4-piridinilborónico (0,44 g, 3,580 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,21 g, rendimiento del 29 %). CL/EM: 356,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B6

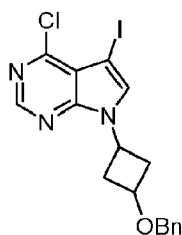
4-CLORO-5-YODO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA



Se preparó el compuesto del título tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2017/220477.

PRODUCTO INTERMEDIO B7

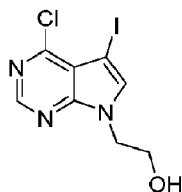
7-(3-(BENCILOXI)CICLOBUTIL)-4-CLORO-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA



Se añadieron Cs_2CO_3 (0,583 g, 1,789 mmol) y metanosulfonato de 3-(benciloxi)ciclobutilo (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2019/092170, 0,459 g, 1,789 mmol) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A, 0,250 g, 0,895 mmol) en DMF (5 mL) y se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título como una goma incolora (0,14 g, rendimiento del 31 %). CL/EM: 440,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B8

2-(4-CLORO-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL)ETAN-1-OL

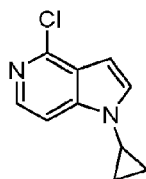


Se añadieron K_2CO_3 (0,742 g, 5,37 mmol) y 2-bromoetan-1-ol (0,537 g, 4,29 mmol) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A, 1,000 g, 3,58 mmol) en DMF (6 ml) y se agitó la suspensión resultante a 80 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en hielo triturado (25 g). Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua (20 ml), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,84 g, rendimiento del 64 %). CL/EM: 323,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO B9

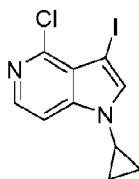
4-CLORO-1-CICLOPROPIL-3-YODO-1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDINA

Etapas 1: síntesis de 4-cloro-1-ciclopropil-1H-pirrol[3,2-c]piridina



Se añadieron trietilamina (0,332 g, 3,280 mmol), acetato de cobre (II) (0,298 g, 1,638 mmol), y tamices moleculares (en polvo, 0,050 g) a una disolución de 4-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (0,250 g, 1,638 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,279 g, 3,280 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la suspensión resultante a 60 °C durante 12 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc. Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando material en bruto que se purificó mediante Isolera (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,19 g, rendimiento del 59 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 6,52-6,53 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 1H), 1,00-1,13 (m, 4H). CL/EM: 193,1 [M+H].

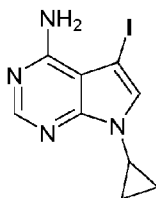
Etapas 2: síntesis de 4-cloro-1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirrol[3,2-c]piridina



Se añadió N-yodosuccinimida (0,350 g, 1,557 mmol) a una disolución de 4-cloro-1-ciclopropil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (0,200 g, 1,038 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante una hora. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se vertió la mezcla de reacción en hielo triturado (25 g) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto del título (0,2 g) que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 319,0 [M+H].

10 PRODUCTO INTERMEDIO C1

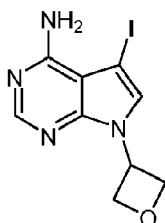
7-CICLOPROPIL-5-YODO-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se sometió una mezcla de 4-cloro-7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (B1, 1,00 g, 2,191 mmol) e hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 5 ml) a irradiación con microondas a 150 °C durante 1 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,75 g, rendimiento del 80 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,12 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,57 (sa, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 0,97-1,01 (m, 4H). CL/EM: 301,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C2

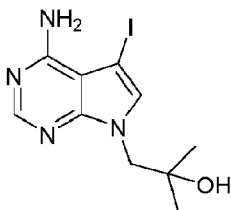
5-YODO-7-(OXETAN-3-IL)-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se preparó el compuesto del título a través de un procedimiento similar al descrito para C1, partiendo de 4-cloro-5-yodo-7-(oxetan-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (B2, 0,5 g, 1,49 mmol) e hidróxido de amonio acuoso (al 25 % en agua, 2,5 ml), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,27 g, rendimiento del 58 %). CL/EM: 316,8 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C3

1-(4-AMINO-5-YODO-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-7-IL)-2-METILPROPAN-2-OL

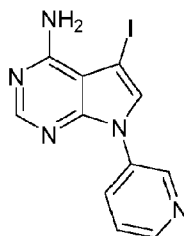


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para C1, partiendo de 1-(4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (B3, 0,1 g, 0,284 mmol) e hidróxido de amonio (al 25 % en

agua, 0,5 ml), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,08 g, rendimiento del 85 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,12 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,03 (s, 6H). CL/EM: 333,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C4

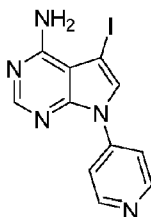
5-YODO-7-(PIRIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se añadió hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 1 ml) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B4, 0,30 g, 0,841 mmol) en dioxano (10 ml) y se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 150 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para producir material en bruto que se lavó con metil *tert*-butil éter y se secó, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,21 g, rendimiento del 63 %). CL/EM: 337,8 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C5

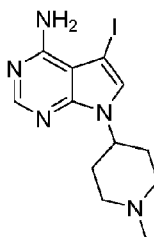
5-YODO-7-(PIRIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para C4, partiendo de 4-cloro-5-yodo-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B5, 0,21 g, 0,589 mmol) e hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 1 ml), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,16 g, rendimiento del 69 %). CL/EM: 337,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C6

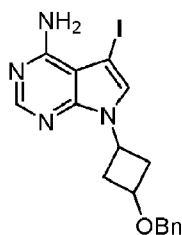
5-YODO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se preparó el compuesto del título tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2017/220477.

PRODUCTO INTERMEDIO C7

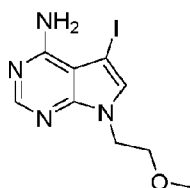
7-(3-(BENCILOXI)CICLOBUTIL)-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para C4, partiendo de 7-(3-(benzyloxy)cyclobutyl)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B7, 0,140 g, 0,318 mmol) e hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 1,4 ml), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,06 g, rendimiento del 45 %). CL/EM: 421,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C8

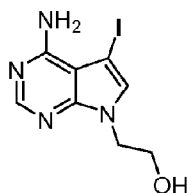
5-YODO-7-(2-METOXIETIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se preparó el compuesto del título tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2014/184069A1.

PRODUCTO INTERMEDIO C9

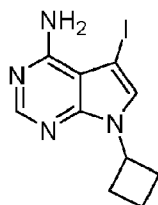
2-(4-AMINO-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL)ETAN-1-OL



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para C4, partiendo de 2-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)etan-1-ol (B8, 0,84 g, 2,61 mmol) e hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 8 ml), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,94 g, rendimiento del 69 %). CL/EM: 305,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO C10

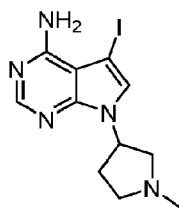
7-CICLOBUTIL-5-YODO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se preparó el compuesto del título tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2016/075224

PRODUCTO INTERMEDIO C11

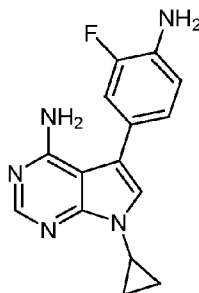
5-YODO-7-(1-METILPIRROLIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se preparó el compuesto del título tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2016/075224.

5 PRODUCTO INTERMEDIO D1

5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA

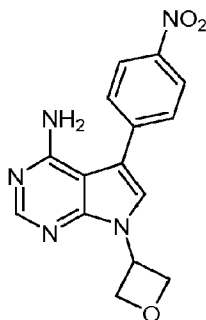


10 Se purgó una mezcla de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,160 g, 0,533 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,190 g, 0,800 mmol), y K_2CO_3 (0,221 g, 1,599 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) con N_2 durante 10 min. Entonces se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,062 g, 0,053 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF),
15 se filtró la mezcla a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc (2 x 10 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para producir material en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con MeOH al 3 % en DCM), proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,110 g, rendimiento del 73 %). ^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,14 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,10 (sa, 2H), 5,22 (sa, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 1,00-1,04 (m, 4H). CL/EM: 284,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D2

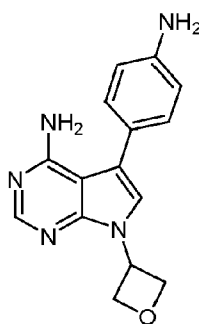
5-(4-AMINOFENIL)-7-(OXETAN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA

25 *Etapas 1: síntesis de 5-(4-nitrofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*



30 Se preparó el compuesto del título a través de un procedimiento similar al descrito para D1, partiendo de 4-cloro-5-yodo-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C2, 0,252 g, 0,797 mmol) y ácido (4-nitrofenil)borónico (0,200 g, 1,198 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,143 g, rendimiento del 58 %). CL/EM: 312,1 [M+H].

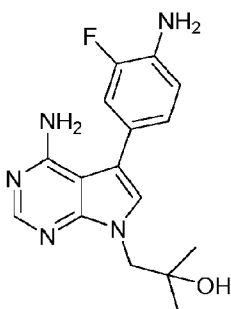
35 *Etapas 2: síntesis de 5-(4-aminofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*



Se añadieron polvo de hierro (0,251 g, 4,5 mmol) y cloruro de amonio (0,240 g, 4,5 mmol) a una disolución de 5-(4-nitrofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,14 g, 0,45 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 3 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc (2 x 5 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando un residuo que se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,12 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 281,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D3

1-(4-AMINO-5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL)-2-METILPROPAN-2-OL

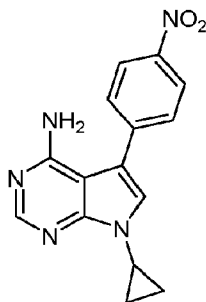


Se preparó el compuesto del título a través de un procedimiento similar al descrito para D1, partiendo de 1-(4-amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (C3 (0,100 g, 0,301 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,086 g, 0,361 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo pálido (0,05 g, rendimiento del 53 %). CL/EM: 316,1 [M+H].

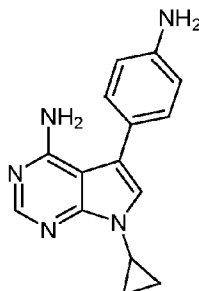
PRODUCTO INTERMEDIO D4

5-(4-AMINOFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA

Etapas 1: síntesis de 7-ciclopropil-5-(4-nitrofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



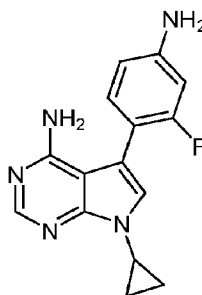
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D1, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,18 g, 0,60 mmol) y ácido (4-nitrofenil)borónico (0,12 g, 0,72 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,10 g, rendimiento del 56 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,28-8,32 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,69 (sa, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 4H). CL/EM: 296,1 [M+H].

Etapa 2: síntesis de 5-(4-aminofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para la etapa 2 de D2, partiendo de 7-ciclopropil-5-(4-nitrofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,10 g, 0,33 mmol) y Fe/NH₄Cl, y se obtuvo como una goma de color marrón (0,08 g, rendimiento del 90 %) que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,13 (s, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,05 (sa, 2H), 5,27 (sa, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 0,99-1,04 (m, 4H). CL/EM: 266,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D5

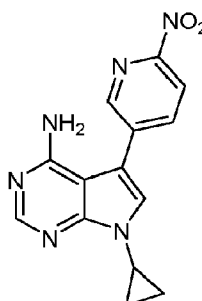
5-(4-AMINO-2-FLUOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D1, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,21 g, 0,69 mmol) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,20 g, 0,83 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo pálido (0,15 g, rendimiento del 76 %). CL/EM: 284,1 [M+H].

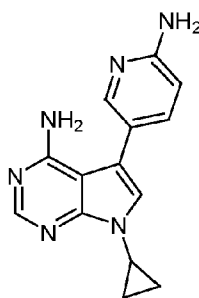
PRODUCTO INTERMEDIO D6

5-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA

Etapa 1: síntesis de 7-ciclopropil-5-(6-nitropiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D1, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,28 g, 0,94 mmol) y 2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,28 g, 1,13 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,16 g, rendimiento del 57 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,49 (sa, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 1,06-1,09 (m, 4H). CL/EM: 297,1 [M+H].

Etapa 2: síntesis de 5-(6-aminopiridin-3-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

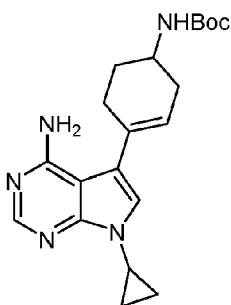


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para la etapa 2 de D2, partiendo de 7-ciclopropil-5-(6-nitropiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,16 g, 0,54 mmol) y Fe/NH₄Cl, y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,1 g, rendimiento del 70 %) que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 267,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D7

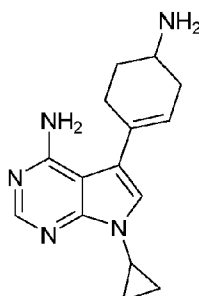
5-(4-AMINOCICLOHEX-1-EN-1-IL)-7-CICLOPROPILO-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA

Etapla 1: síntesis de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió K₂CO₃ (0,318 g, 2,299 mmol) a una disolución de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,230 g, 0,766 mmol) y (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,372 g, 1,150 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml). Se purgó la disolución con N₂ durante 10 min, entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,044 g, 0,038 mmol) y se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 100 °C durante 1 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc (2 x 10 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (basado en masas, eluyendo con un gradiente de acetato de amonio en agua y ACN) para proporcionar el producto del título como una goma de color amarillo pálido (0,18 g, rendimiento del 62 %). CL/EM: 370,2 [M+H].

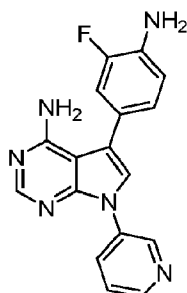
Etapla 2: síntesis de 5-(4-aminociclohex-1-en-1-il)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se añadió TFA (0,012 g, 0,108 mmol) a una disolución de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,108 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el producto del título como una goma de color marrón (0,029 g) que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 270,1[M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D8

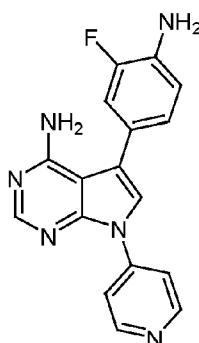
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(PIRIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



5 Se purgó una mezcla de 5-yodo-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C4, 0,160 g, 0,475 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,169 g, 0,712 mmol), y K_2CO_3 (0,131 g, 0,949 mmol) en dioxano (5 ml), agua (2 ml), y etanol (3 ml) con N_2 durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0,017 g, 0,024 mmol) y se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 100 °C durante 1 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc (5 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para dar un residuo que se llevó a EtOAc (50 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto resultante mediante GRACE (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,2 g, rendimiento del 70 %). CL/EM: 321,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D9

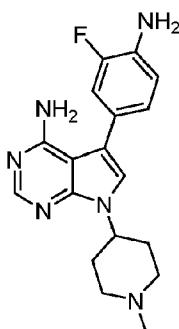
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(PIRIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 5-yodo-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C5, 0,160 g, 0,475 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,169 g, 0,712 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,08 g, rendimiento del 51 %). CL/EM: 321,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D10

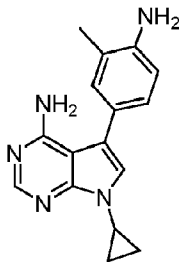
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 5-yodo-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C6, 0,180 g, 0,504 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,131 g, 0,554 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón (0,15 g, rendimiento del 80 %). CL/EM: 341,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D11

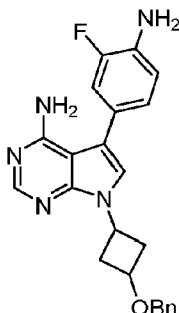
5-(4-AMINO-3-METILFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,250 g, 0,833 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,214 g, 0,916 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón (0,13 g, rendimiento del 56 %). CL/EM: 280,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D12

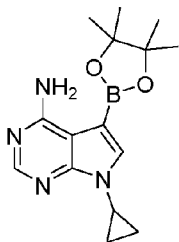
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(3-(BENCILOXI)CICLOBUTIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-(3-(benzyloxycarbonyl)cyclobutyl)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C7, 0,060 g, 0,143 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,037 g, 0,157 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,03 g, rendimiento del 53 %). CL/EM: 404,2 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D13

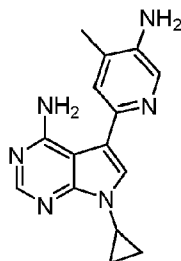
Etapa 1: Síntesis de 7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se añadió acetato de potasio (0,245 g, 2,499 mmol) a una disolución de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,250 g, 0,833 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,317 g, 1,250 mmol) en DMSO (5 ml) y se purgó la mezcla resultante con N₂ durante 10 min. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (0,030 g, 0,042 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con DCM (2 x 20 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión

reducida para producir el compuesto del título como un residuo de color negro que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 300,9 [M+H].

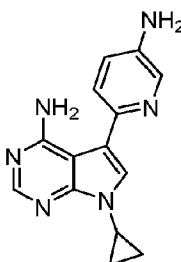
Etapa 2: síntesis de 5-(5-amino-4-metilpiridin-2-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina (0,142 g, 0,759 mmol) y 7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,251 g, 0,835 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón (0,05 g, rendimiento del 13 %). CL/EM: 281,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D14

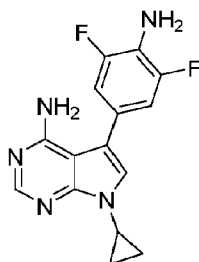
5-(5-AMINOPIRIDIN-2-IL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina (0,130 g, 0,751 mmol) y 7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (etapa 1 del producto intermedio D13, 0,248 g, 0,827 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón (0,03 g, rendimiento del 4,5 %). CL/EM: 267,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D15

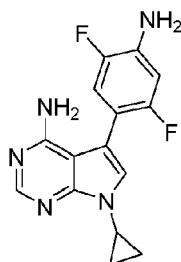
5-(4-AMINO-3,5-DIFLUOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,500 g, 0,751 mmol) y 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,425 g, 1,666 mmol), y se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (0,10 g, rendimiento del 19 %). CL/EM: 302,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D16

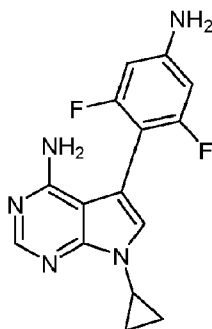
5-(4-AMINO-2,5-DIFLUOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,125 g, 0,417 mmol) y 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2017/172093, 0,106 g, 4,17 mmol), y se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (0,05 g, rendimiento del 40 %). CL/EM: 302,1 [M+H]

PRODUCTO INTERMEDIO D17

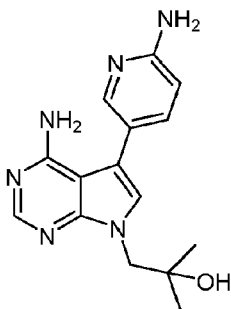
5-(4-AMINO-2,6-DIFLUOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C1, 0,055 g, 0,183 mmol) y 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2017/172093, 0,056 g, 0,220 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón pálido (0,046 g) que se usó sin purificación adicional. CL/EM: 301,9 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D18

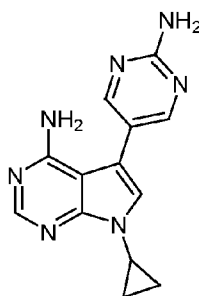
1-(4-AMINO-5-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL)-2-METILPROPAN-2-OL



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 1-(4-amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (C3, 0,280 g, 0,733 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,161 g, 0,733 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo (0,12 g, rendimiento del 50 %). CL/EM: 299,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D19

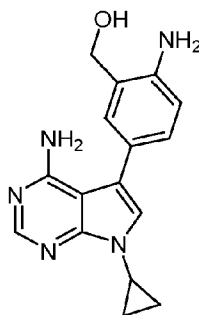
5-(2-AMINOPYRIMIDIN-5-IL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C1, 0,25 g, 0,833 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,184 g, 0,833 mmol), y se obtuvo como una goma incolora (0,08 g, rendimiento del 34 %). CL/EM: 268,2 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D20

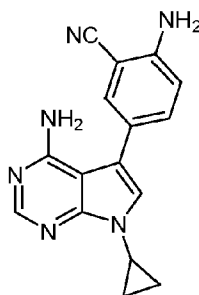
(2-AMINO-5-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-5-IL)FENIL)METANOL



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C1, 0,200 g, 0,666 mmol) y (2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxolan-2-il)fenil)metanol (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2011/130628, 0,184 g, 0,733 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo pálido (0,025 g, rendimiento del 13 %). CL/EM: 296,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D21

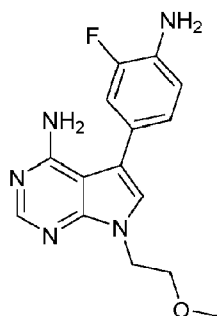
2-AMINO-5-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-5-IL)BENZONITRIL



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C1, 0,250 g, 0,833 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,203 g, 0,833 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo (0,13 g, rendimiento del 34 %). CL/EM: 291,2 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D22

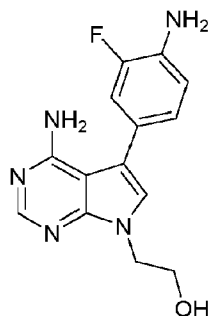
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(2-METOXIETIL)-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 5-yodo-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C8, 0,200 g, 0,629 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,149 g, 0,629 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,12 g, rendimiento del 42 %). CL/EM: 302,2 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D23

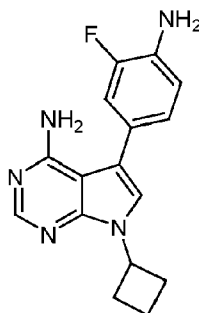
2-(4-AMINO-5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL)ETAN-1-OL



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 2-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)etan-1-ol (C9, 0,50 g, 1,644 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,39 g, 1,644 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,3 g, rendimiento del 63 %). CL/EM: 288,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D24

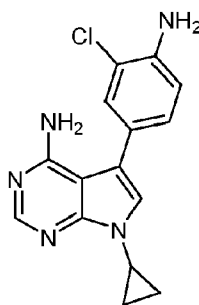
5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-CICLOBUTIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C10, 0,410 g, 1,305 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,309 g, 1,305 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,18 g, rendimiento del 37 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,13 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,21 (sa, 2H), 5,14-5,26 (m, 3H), 2,67-2,68 (m, 2H), 2,38-2,39 (m, 2H), 1,85-1,86 (m, 2H). CL/EM: 298,0 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D25

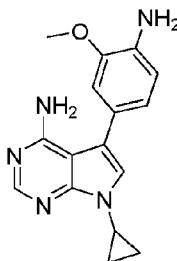
5-(4-AMINO-3-CLOROFENIL)-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C1, 0,250 g, 0,833 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,211 g, 0,833 mmol), y se obtuvo como un sólido de color amarillo (0,03 g, rendimiento del 12 %). CL/EM: 300,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D26

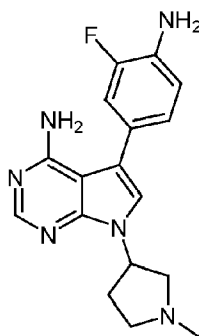
5-(4-AMINO-3-METOXIFENIL)-7-CICLOPROPIL-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C1, 0,250 g, 0,833 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,208 g, 0,833 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo pálido (0,04 g, rendimiento del 16 %). CL/EM: 296,1 [M+H].

PRODUCTO INTERMEDIO D27

5-(4-AMINO-3-FLUOROFENIL)-7-(1-METILPIRROLIDIN-3-IL)-7*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-4-AMINA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para D8, partiendo de 5-yodo-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C11, 0,155 g, 0,452 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,107 g, 0,452 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón (0,084 g, rendimiento del 27 %). CL/EM: 327,2 [M+H].

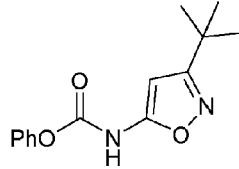
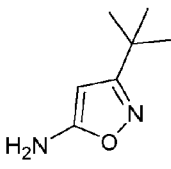
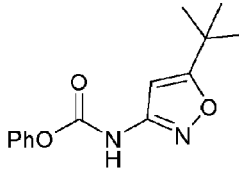
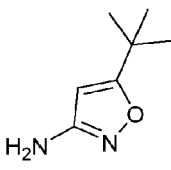
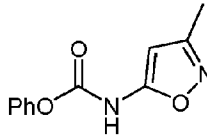
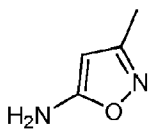
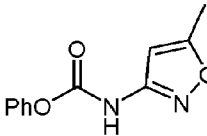
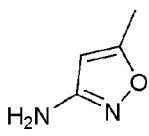
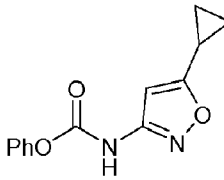
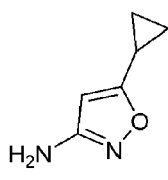
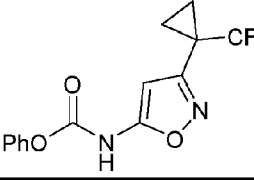
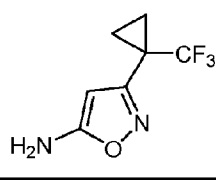
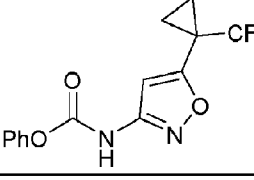
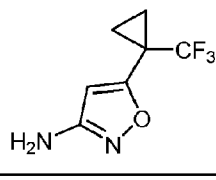
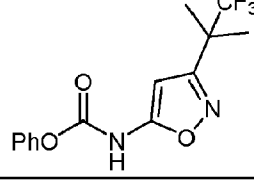
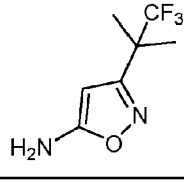
PRODUCTOS INTERMEDIOS E1-E25

Procedimiento general para la síntesis de los productos intermedios de carbamato E:

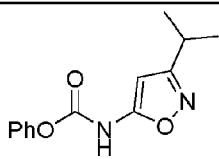
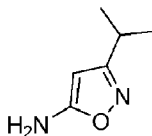
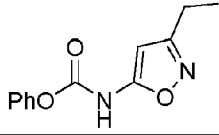
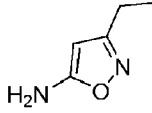
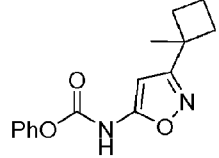
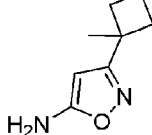
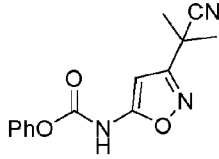
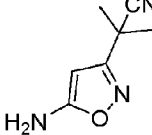
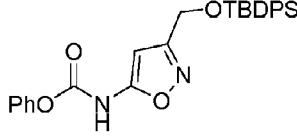
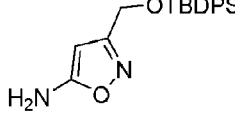
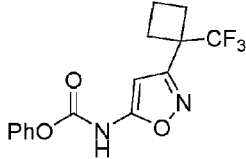
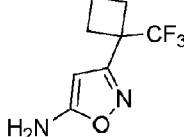
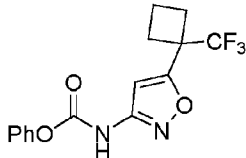
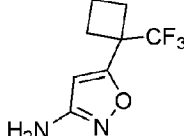
Se añadieron piridina (1,2 eq.) y cloroformato de fenilo (1,5 eq.) a una disolución de amina (1,0 eq.) en THF (10 vol.) a 0 °C. Se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (5 ml).

Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para producir material en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc a del 10 al 20 % en petróleo), dando el carbamato deseado.

5 Se prepararon los siguientes carbamatos usando el procedimiento general anterior:

Producto intermedio	Estructura del carbamato (producto)	Estructura de la amina (material de partida)	CL/EM
E1			261,0 [M+H]
E2			261,0 [M+H]
E3			219,1 [M+H]
E4			219,1 [M+H]
E5			245,0 [M+H]
E6			312,9 [M+H]
E7			312,9 [M+H]
E8			315,1 [M+H]

E9			265,1 [M+H]
E10			259,1 [M+H]
E11			404,0 [M+H]
E12			278,0 [M+H]
E13			277,1 [M]
E14			273,0 [M-H]
E15			270,9 [M-H]
E16			391,2 [M+H]
E17			261,0 [M+H]
E18			273,0 [M-H]

E19			247,1 [M+H]
E20			233,0 [M+H]
E21			272,5 [M+H]
E22			272,5 [M+H]
E23			349,6 [M+H]
E24			327,1 [M+H]
E25			327,0 [M+H]

Todas las aminas usadas para la síntesis de los productos intermedios de carbamato E están disponibles comercialmente excepto por las siguientes:

- 5 Se sintetizaron 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-amina (precursor de E6) y 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-amina (precursor de E7) tal como se notifica en Synthesis 2013, 45, 171-173.

- Se sintetizaron 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina (precursor de E8) y 3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-amina (precursor de E9) a partir de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo y 2-fluoro-2-metilpropionato de metilo, respectivamente, seguido por el procedimiento notificado en Synthesis 2013, 45, 171-173.

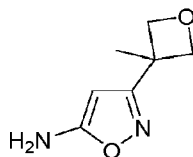
Se sintetizó 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina (precursor de E16) tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2010/036630.

- 15 Se sintetizaron 2-(5-aminoisoxazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo (precursor de E22) y 3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-amina (precursor de E24) tal como se notifica en J. Med. Chem. 2012, 55(3), 1082-1105

- Se sintetizó 3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)isoxazol-5-amina (precursor de E23) tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2013/104561.

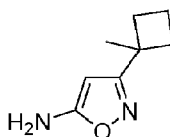
Se sintetizó 5-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-3-amina (precursor de E25) tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2011/022473.

- 25 Síntesis de 3-(3-metioxetan-3-il)isoxazol-5-amina (precursor de E14):



Se añadió $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (0,520 g, 3,16 mmol) a una disolución de 3-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropanonitrilo (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2019/192962, 0,400 g, 2,87 mmol) e hidróxido de sodio (0,126 g, 3,16 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml). Se ajustó el pH de la mezcla resultante a 7,5 usando NaOH acuoso (1 M) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 15 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, dando un residuo que se llevó a EtOAc (25 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el producto del título como un sólido de color marrón pálido (0,09 g, rendimiento del 20 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,21 (s, 1H), 4,90-4,93 (m, 2H), 4,56-4,59 (m, 2H), 1,70 (s, 3H). CL/EM: 155,1 [M+H].

Síntesis de 3-(1-metilciclobutil)isoxazol-5-amina (precursor de E21):



Se añadió $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (0,699 g, 4,25 mmol) a una disolución de 3-(1-metilciclobutil)-3-oxopropanonitrilo (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2017/060874, 0,500 g, 3,86 mmol) e hidróxido de sodio (0,170 g, 4,25 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml). Se ajustó el pH de la mezcla resultante a 7,5 usando NaOH acuoso (1 M) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 15 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, dando un residuo que se llevó a DCM (25 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 40 % en éter de petróleo para proporcionar el producto del título como un sólido blanquecino (0,110 g, rendimiento del 19 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,04 (s, 1H), 2,43-2,49 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 4H), 1,50 (s, 3H). CL/EM: 153,2 [M+H].

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

Procedimiento general de formación de urea para la síntesis de los ejemplos 1-62

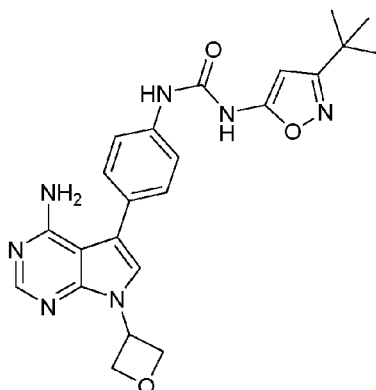
Método A - Se añadió trietilamina (2,0 eq.) a una mezcla del producto intermedio de amina D (1,0 eq.) y el producto intermedio de carbamato E (1,0 eq.) en THF (10 vol.) y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 12 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

Método B - Se añadieron DMAP (0,05 eq.) y DIPEA (1,5 eq.) a una disolución del producto intermedio de amina D (1,0 eq.) y el producto intermedio de carbamato E (1,0 eq.) en THF (10 vol.) y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 12 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para producir el material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

Se prepararon los siguientes compuestos usando los procedimientos generales anteriores.

EJEMPLO 1

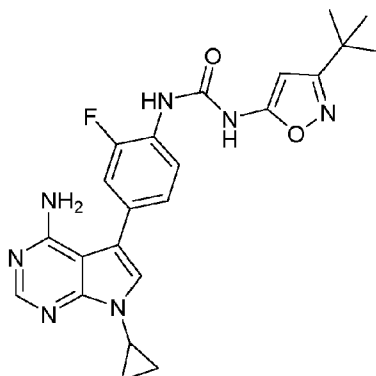
1-(4-(4-AMINO-7-(OXETAN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)FENIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A),
 5 partiendo de 5-(4-aminofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D2, 0,178 g, 0,63 mmol) y (3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E1, 0,16 g, 0,30 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,026 g, rendimiento del 9 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,48 (sa, 1H), 9,34 (sa, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,08 (sa, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,86-5,90 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 4H), 1,27 (s, 9H). CL/EM: 448,2 [M+H].

10 EJEMPLO 2

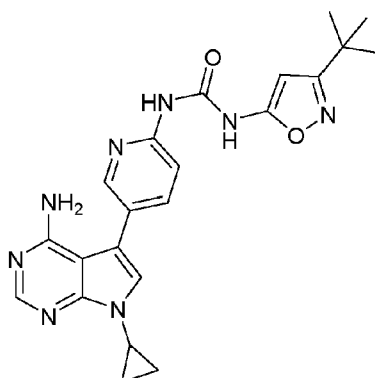
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A),
 20 partiendo de 5-(4-aminofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D2, 0,178 g, 0,63 mmol) y (3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E1, 0,16 g, 0,30 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,026 g, rendimiento del 9 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,48 (sa, 1H), 9,34 (sa, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,08 (sa, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,86-5,90 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 4H), 1,27 (s, 9H). CL/EM: 448,2 [M+H].

25 EJEMPLO 3

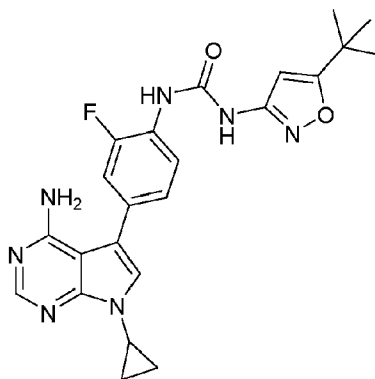
1-(5-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(6-aminopiridin-3-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D6, 0,100 g, 0,376 mmol) y (3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E1, 0,098 g, 0,376 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (9,6 mg, rendimiento del 6 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,46-8,47 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,07-1,16 (m, 4H); CL/EM: 433,2 [M+H].

EJEMPLO 4

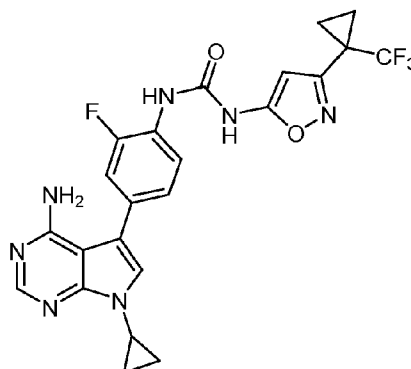
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,100 g, 0,35 mmol) y (5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E2, 0,091 g, 0,35 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,021 g, rendimiento del 13 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,86 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 8,17-8,21 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,17 (sa, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,02-1,07 (m, 4H). CL/EM: 450,2 [M+H].

EJEMPLO 5

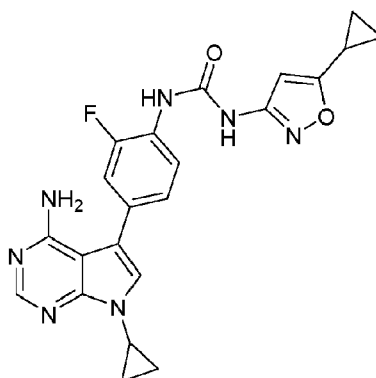
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,080 g, 0,282 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,088 g, 0,282 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,031 g, rendimiento del 22 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,59 (sa, 1H), 8,84 (sa, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,16 (sa, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,38-1,43 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 4H). CL/EM: 502,1 [M+H].

EJEMPLO 6

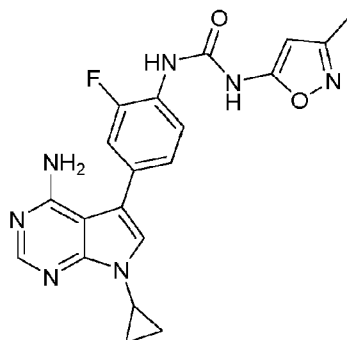
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,060 g, 0,180 mmol) y (5-ciclopropilisoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E5, 0,044 g, 0,282 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (8,4 mg, rendimiento del 9 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,20-8,22 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 1H), 1,08-1,16 (m, 6H), 0,97-0,99 (m, 2H). CL/EM: 434,2 [M+H].

EJEMPLO 7

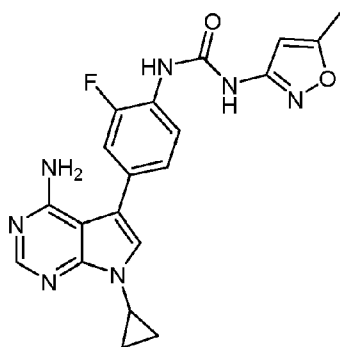
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-METILISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,100 g, 0,35 mmol) y (3-metilisoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E3, 0,077 g, 0,35 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,024 g, rendimiento del 17 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,35 (sa, 1H), 8,84 (sa, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,13 (sa, 2H), 5,99 (s, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,00-1,08 (m, 4H). CL/EM: 408,1 [M+H].

EJEMPLO 8

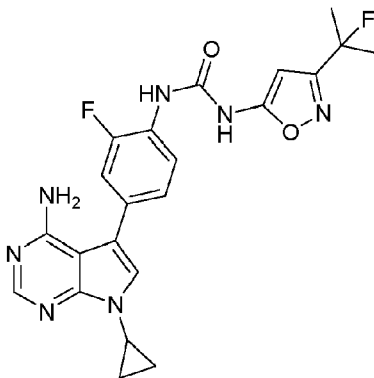
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-METILISOXAZOL-3-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,127 g, 0,44 mmol) y (5-metilisoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E4, 0,097 g, 0,44 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,033 g, rendimiento del 18 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,88 (sa, 1H), 8,96 (sa, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,15 (sa, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,00-1,07 (m, 4H). CL/EM: 408,2 [M+H].

EJEMPLO 9

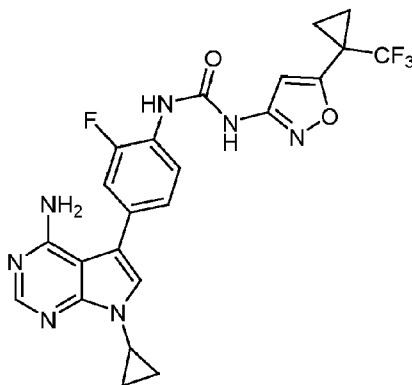
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(2-FLUOROPROPAN-2-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,076 g, 0,26 mmol) y (3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E9, 0,070 g, 0,26 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,018 g, rendimiento del 14 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,99 (sa, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,09 (sa, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,02-1,05 (m, 4H). CL/EM: 454,2 [M+H].

EJEMPLO 10

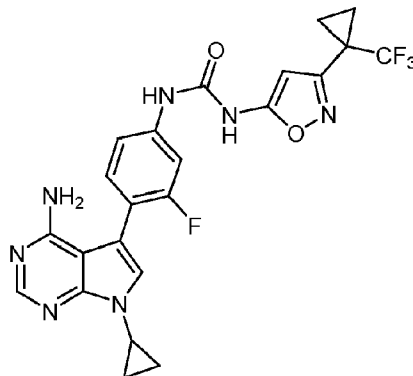
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,10 g, 0,35 mmol) y 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E7, 0,11 g, 0,35 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,010 g, rendimiento del 6 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,99 (sa, 1H), 8,86 (sa, 1H), 8,14-8,18 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,15 (sa, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 1,48-1,57 (m, 4H), 1,02-1,07 (m, 4H). CL/EM: 502,2 [M+H].

EJEMPLO 11

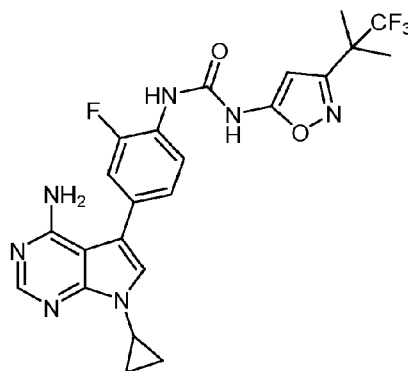
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-2-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D5, 0,070 g, 0,24 mmol) y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,082 g, 0,24 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,011 g, rendimiento del 9 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,56 (sa, 1H), 9,29 (sa, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,00 (sa, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 4H), 1,02-1,06 (m, 4H). CL/EM: 502,2 [M+H].

EJEMPLO 12

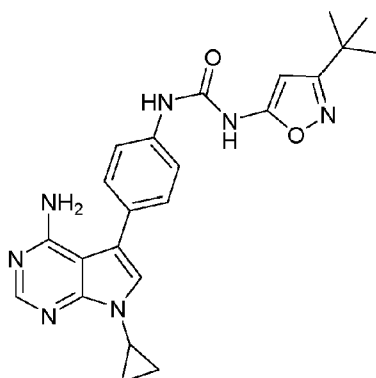
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1,1,1-TRIFLUORO-2-METILPROPAN-2-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-2-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E8, 0,055 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (9,9 mg, rendimiento del 11 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,59 (sa, 1H), 8,83 (sa, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,17 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (sa, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,02-1,07 (m, 4H). CL/EM: 504,2 [M+H].

EJEMPLO 13

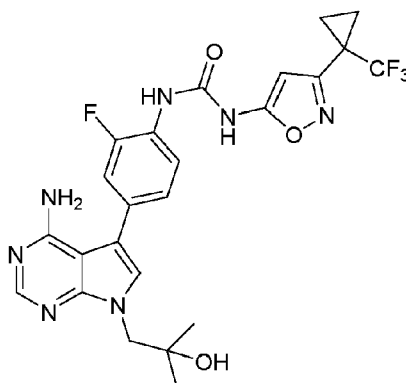
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)FENIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-aminofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D4, 0,080 g, 0,30 mmol) y (3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E1, 0,078 g, 0,30 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,036 g, rendimiento del 28 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,13 (sa, 1H), 8,93 (sa, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,00 (sa, 2H), 3,56-3,59 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,05-1,07 (m, 4H). CL/EM: 430,2 [M-H].

10 EJEMPLO 14

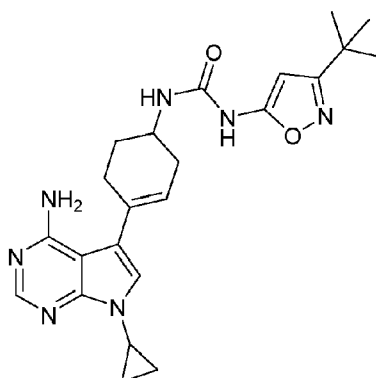
1-(4-(4-AMINO-7-(2-HIDROXI-2-METILPROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 1-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (D3, 0,086 g, 0,273 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,085 g, 0,273 mmol), y se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (0,011 g, rendimiento del 8 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (sa, 1H), 9,06 (sa, 1H), 8,11-8,15 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,14 (sa, 2H), 4,86 (sa, 1H), 4,11 (sa, 2H), 1,37-1,46 (m, 4H), 1,06-1,08 (m, 6H). CL/EM: 534,1 [M+H].

25 EJEMPLO 15

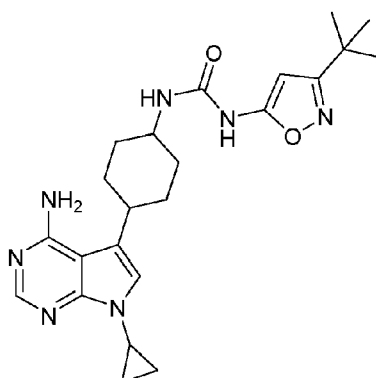
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)CICLOHEX-3-EN-1-IL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-aminociclohex-1-en-1-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D7, 0,120 g, 0,446 mmol) y (3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E1, 0,116 g, 0,446 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,013 g, rendimiento del 7 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9,83 (sa, 1H), 8,39 (sa, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,67 (sa, 1H), 3,88-3,90 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 1H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 1,05-1,08 (m, 4H). CL/EM: 436,2 [M+H].

10 EJEMPLO 16

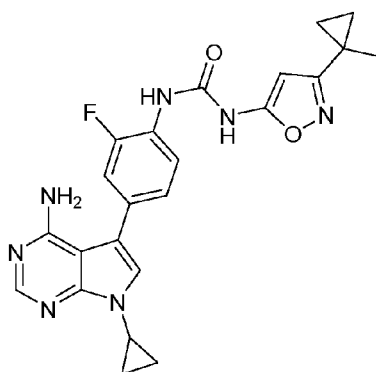
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)CICLOHEXIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se añadió óxido de platino (0,016 g, 0,069 mmol) a una disolución de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)-3-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)urea (ejemplo 15, 0,100 g, 0,230 mmol) en EtOAc (5 ml) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita que se aclaró entonces con EtOAc (2 x 5 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para producir material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (basado en masas, eluyendo con un gradiente de acetato de amonio en agua y ACN), dando el producto del título como un sólido blanquecino (2,0 mg, rendimiento del 2 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,50-3,51 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 6H), 1,51-1,57 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 0,90-1,20 (m, 4H). CL/EM: 436,2 [M-H].

EJEMPLO 17

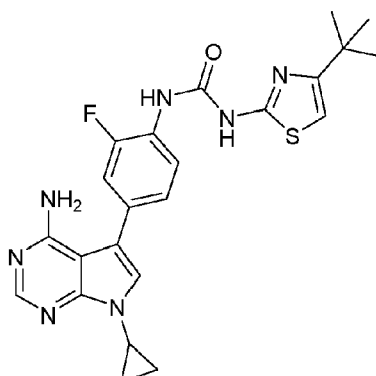
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-METILCICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (3-(1-metilciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E10, 0,046 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,013 g, rendimiento del 16 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,40 (sa, 1H), 8,84 (sa, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 6,16 (sa, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 4H), 0,94-0,96 (m, 2H), 0,83-0,84 (m, 2H). CL/EM: 448,2 [M+H].

EJEMPLO 18

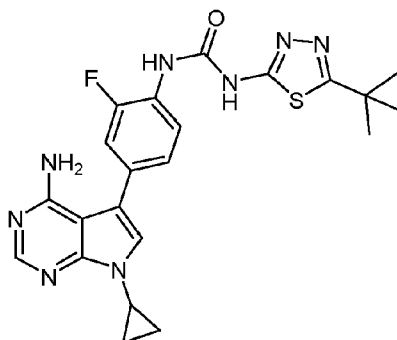
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(4-(*TERC*-BUTIL)TIAZOL-2-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (E11, 0,040 g, 0,099 mmol) y 4-(*tert*-butil)thiazol-2-amina (0,015 g, 0,099 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (7,0 mg, rendimiento del 15 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,99 (sa, 1H), 9,29 (sa, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,71 (sa, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,10-1,10 (m, 4H). CL/EM: 466,0 [M+H].

EJEMPLO 19

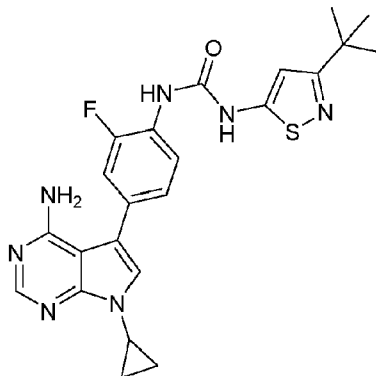
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(*TERC*-BUTIL)-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (5-(*terc*-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de fenilo (E12, 0,049 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (2,0 mg, rendimiento del 2 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,19-8,23 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,08-1,17 (m, 4H). CL/EM: 466,9 [M+H].

EJEMPLO 20

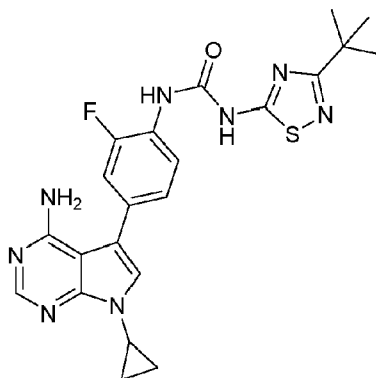
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)ISOTIAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (E11, 0,040 g, 0,099 mmol) y 4-(*terc*-butil)tiazol-2-amina (0,015 g, 0,099 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (2,0 mg, rendimiento del 4 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,21 (s, 1H), 8,11-8,17 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,08-1,30 (m, 4H). CL/EM: 466,0 [M+H].

EJEMPLO 21

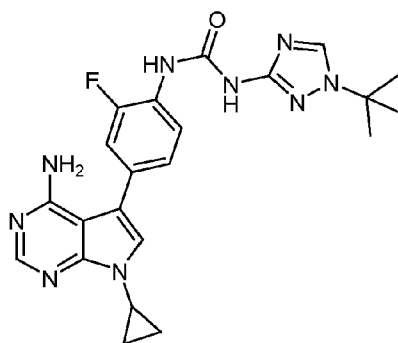
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(*TERC*-BUTIL)-1,2,4-TIADIAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (3-(*terc*-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)carbamato de fenilo (E13, 0,049 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (8,0 mg, rendimiento del 10 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,54 (sa, 1H), 9,00 (sa, 1H), 8,09-8,18 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 6,19 (sa, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,03-1,05 (m, 4H). CL/EM: 467,0 [M+H].

EJEMPLO 22

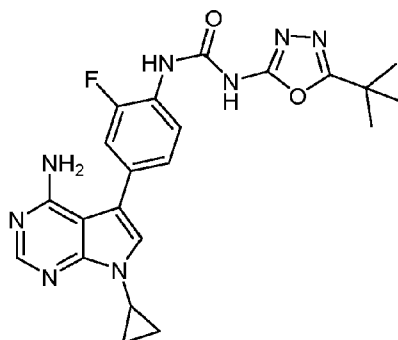
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(1-(*TERC*-BUTIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (E11, 0,040 g, 0,099 mmol) y 1-(*terc*-butil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,014 g, 0,099 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (3,0 mg, rendimiento del 6 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,70 (sa, 1H), 10,16 (sa, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31-8,35 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 6,17 (sa, 2H), 3,56-3,59 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,02-1,05 (m, 4H). CL/EM: 450,0 [M+H].

EJEMPLO 23

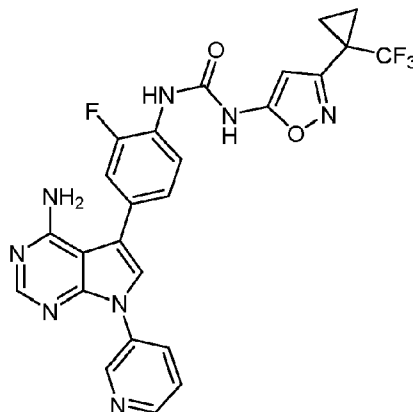
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(*TERC*-BUTIL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (E11, 0,040 g, 0,099 mmol) y 5-(*terc*-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (0,014 g, 0,099 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (2,0 mg, rendimiento del 4 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,35 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17-1,22 (m, 4H). CL/EM: 451,0 [M+H].

EJEMPLO 24

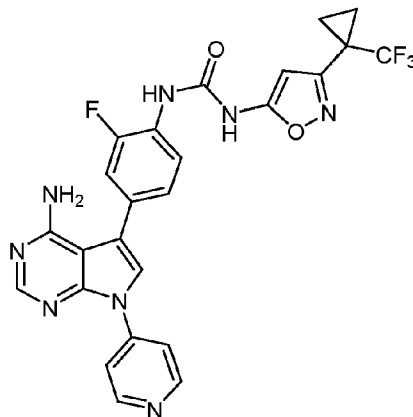
1-(4-(4-AMINO-7-(PIRIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D8, 0,100 g, 0,312 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,107 g, 0,343 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,023 g, rendimiento del 14 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,69 (sa, 1H), 9,13 (sa, 1H), 8,97 (sa, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,20-8,24 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 6,76 (sa, 2H), 6,21 (s, 1H), 1,39-1,47 (m, 4H). CL/EM: 538,8 [M+H].

EJEMPLO 25

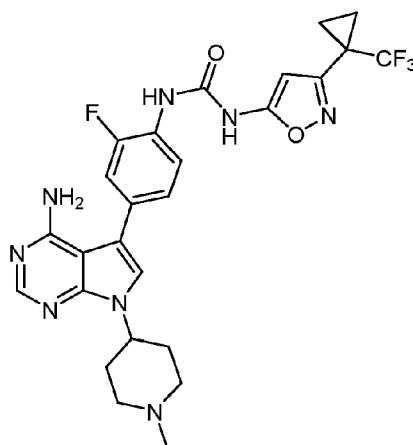
1-(4-(4-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D9, 0,080 g, 0,250 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,086 g, 0,275 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,046 g, rendimiento del 33 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,68 (sa, 1H), 9,00 (sa, 1H), 8,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,21-8,27 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 6,90 (sa, 2H), 6,22 (s, 1H), 1,39-1,49 (m, 4H). CL/EM: 538,9 [M+H].

EJEMPLO 26

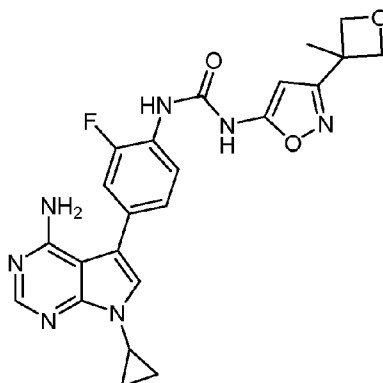
1-(4-(4-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D10, 0,020 g, 0,059 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,018 g, 0,059 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (2,4 mg, rendimiento del 7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,68 (sa, 1H), 8,96 (sa, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 6,98 (sa, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,21-2,34 (m, 4H), 1,38-1,49 (m, 4H). CL/EM: 559,2 [M+H].

EJEMPLO 27

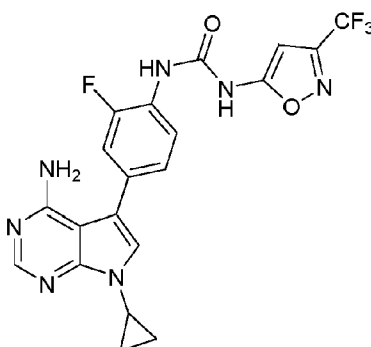
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(3-METILOXETAN-3-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (3-(3-metiloxtan-3-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E14, 0,048 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (3,4 mg, rendimiento del 4 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,56 (s, 1H), 8,94 (sa, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (sa, 3H), 7,38 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,68-3,69 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,09-1,10 (m, 4H). CL/EM: 464,1 [M+H].

EJEMPLO 28

1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(TRIFLUOROMETIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

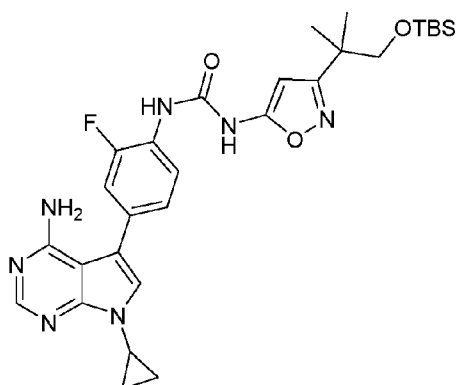


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E15, 0,048 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (2,9 mg, rendimiento del 4 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,03 (sa, 1H), 8,97 (sa, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,30 (sa, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 1,03-1,05 (m, 4H). CL/EM: 461,9 [M+H].

EJEMPLO 29

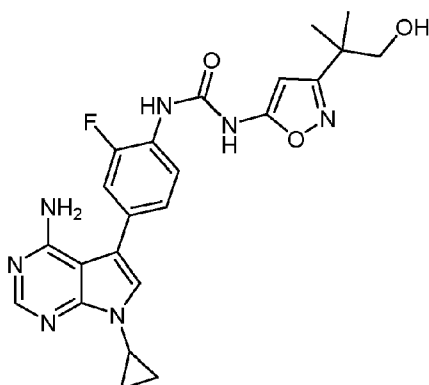
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-HIDROXI-2-METILPROPAN-2-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,131 g, 0,461 mmol) y (3-(1-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E16, 0,180 g, 0,461 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,013 g, rendimiento del 5 %). CL/EM: 580,0 [M+H].

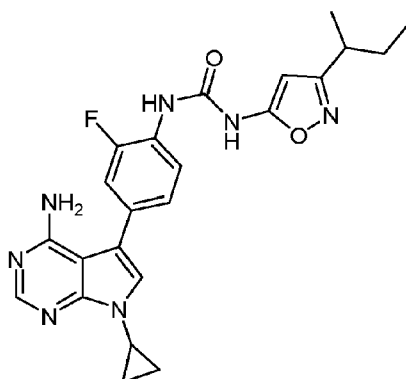
Etapla 2: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea



Se añadió TBAF (1 M en THF, 0,067 ml) a una disolución de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea (0,013 g, 0,022 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y se agitó la disolución resultante a 25 °C durante 4 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (sal de TFA, 2,2 mg, rendimiento del 21 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,36 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,18-1,24 (m, 4H). CL/EM: 466,2 [M+H].

EJEMPLO 30

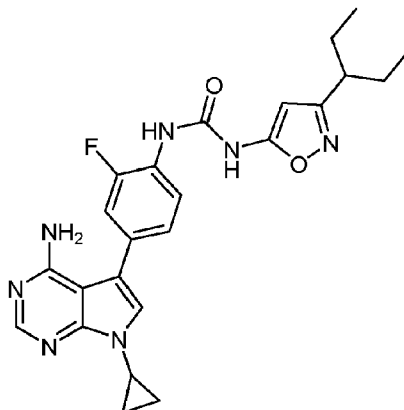
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(*SEC*-BUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,055 g, 0,194 mmol) y (3-(sec-butil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E17, 0,051 g, 0,194 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,012 g, rendimiento del 14 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,39 (sa, 1H), 8,84 (sa, 1H), 8,12-8,14 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,16 (sa, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 1H), 1,56-1,60 (m, 2H), 1,18-1,20 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 4H), 0,81-0,89 (m, 3H). CL/EM: 450,0 [M+H].

EJEMPLO 31

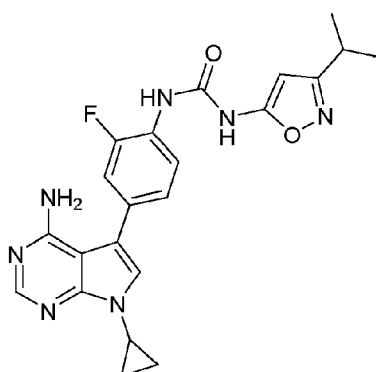
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(PENTAN-3-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,050 g, 0,176 mmol) y (3-(pentan-3-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E18, 0,048 g, 0,176 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,016 g, rendimiento del 19 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,65 (sa, 1H), 9,06 (sa, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 4H), 1,07-1,09 (m, 4H), 0,79-0,82 (m, 6H). CL/EM: 464,0 [M+H].

EJEMPLO 32

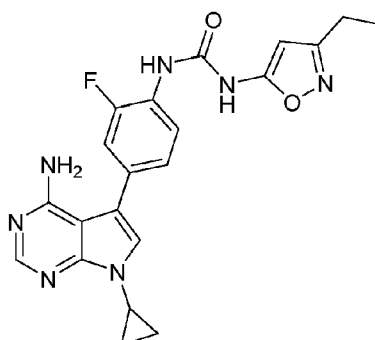
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-ISOPROPILISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,056 g, 0,198 mmol) y (3-isopropylisoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E19, 0,049 g, 0,198 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,018 g, rendimiento del 21 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,34 (sa, 1H), 8,81 (sa, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,15 (sa, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 1,21-1,25 (m, 6H), 1,07-1,09 (m, 4H). CL/EM: 436,0 [M+H].

EJEMPLO 33

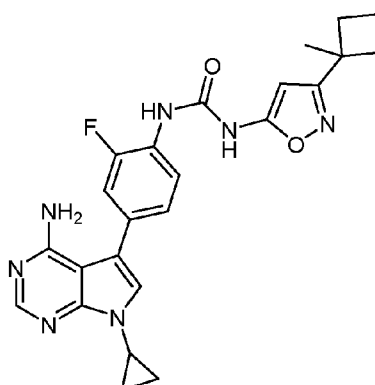
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-ETILISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,061 g, 0,215 mmol) y (3-etilisoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E20, 0,050 g, 0,215 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,020 g, rendimiento del 22 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,31 (sa, 1H), 8,81 (sa, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,15 (sa, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 3H), 1,03-1,04 (m, 4H). CL/EM: 422,0 [M+H].

EJEMPLO 34

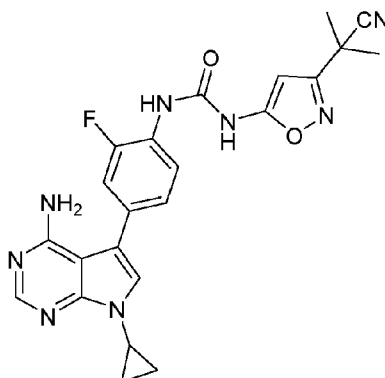
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-METILCICLOBUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,075 g, 0,265 mmol) y (3-(1-metilciclobutil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E21, 0,072 g, 0,265 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (6,8 mg, rendimiento del 5 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,42 (sa, 1H), 8,90 (sa, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 2H), 1,85-2,08 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,07-1,11 (m, 4H). CL/EM: 462,2 [M+H].

EJEMPLO 35

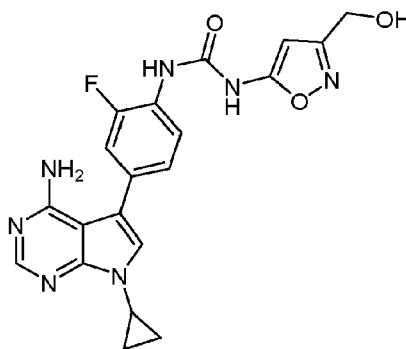
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(2-CIANOPROPAN-2-IL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,070 g, 0,247 mmol) y (3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E22, 0,067 g, 0,247 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (4,1 mg, rendimiento del 3 %). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,33 (s, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,50-3,66 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,15-1,21 (m, 4H). CL/EM: 461,1 [M+H].

EJEMPLO 36

1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(HIDROXIMETIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

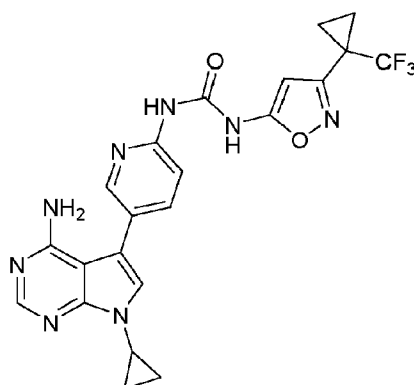


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,250 g, 0,882 mmol) y (3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E23, 0,308 g, 0,882 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,029 g, rendimiento del 8 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,43 (sa, 1H), 8,92 (sa, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,66-3,71 (m, 1H), 1,08-1,11 (m, 4H). CL/EM: 422,0 [M-H].

Nota: se observó la escisión del grupo TBDMS durante la purificación cuando se eluyó con un gradiente de acetato de amonio 10 mM en agua y ACN.

EJEMPLO 37

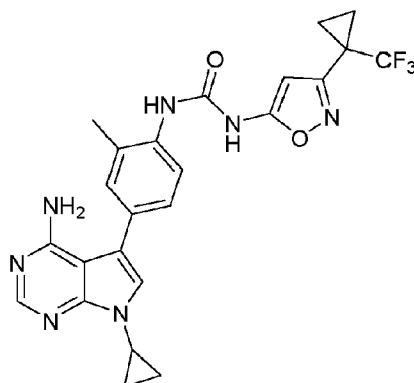
1-(5-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(6-aminopiridin-3-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D6, 0,300 g, 1,127 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,352 g, 1,127 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,018 g, rendimiento del 3 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,77 (sa, 1H), 9,85 (sa, 1H), 8,39-8,40 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,23 (sa, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 1,40-1,49 (m, 4H), 1,03-1,06 (m, 4H). CL/EM: 485,0 [M+H].

EJEMPLO 38

1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-METILFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

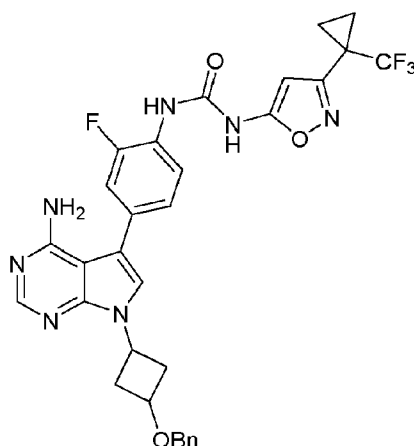


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-metilfenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D11, 0,270 g, 0,967 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,302 g, 0,967 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,080 g, rendimiento del 16 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,63 (sa, 1H), 8,29 (sa, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,08 (sa, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,37-1,48 (m, 4H), 1,00-1,05 (m, 4H). CL/EM: 498,1 [M+H].

EJEMPLO 39

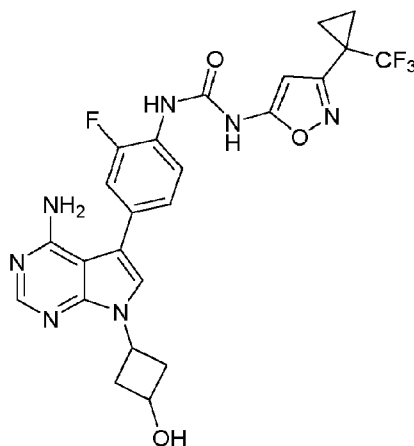
1-(4-(4-AMINO-7-(3-HIDROXICICLOBUTIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

Etapa 1: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-(3-(benciloxi)ciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(3-(benciloxi)ciclobutil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D12, 0,033 g, 0,082 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,028 g, 0,090 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo (0,038 g, rendimiento del 29 %). CL/EM: 622,3 [M+H].

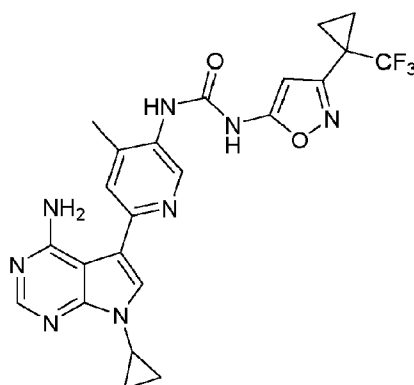
Etapa 2: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



Se añadió gota a gota tricloruro de boro (1 M en DCM, 0,901 ml, 0,901 mmol) a una disolución de 1-(4-(4-amino-7-(3-(benciloxi)ciclobutil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea (0,070 g, 0,113 mmol) en DCM (5 ml) a -60 °C y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 3 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CCF y CL/EM), se enfrió la mezcla de reacción hasta -70 °C, se neutralizó con NH₄OH (al 25 % en agua), y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente de TFA al 1 % en agua y ACN), proporcionando el producto del título como un sólido blanco (0,012 g, rendimiento del 20 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,33 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,58-5,62 (m, 1H), 4,64-4,66 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 4H). CL/EM: 531,8 [M+H].

EJEMPLO 40

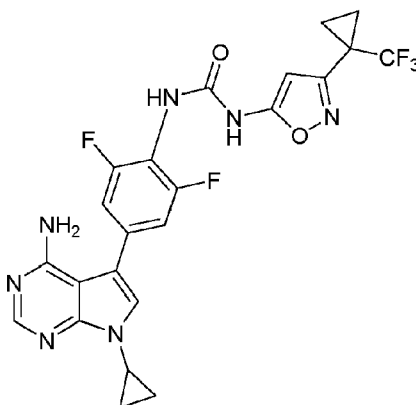
1-(6-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-4-METILPIRIDIN-3-IL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(5-amino-4-metilpiridin-2-il)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D13, 0,050 g, 0,102 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,032 g, 0,102 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento del 16 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,81 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (sa, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93-7,94 (m, 2H), 7,12 (sa, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37-1,46 (m, 4H), 1,05-1,08 (m, 4H). CL/EM: 499,2 [M+H].

EJEMPLO 41

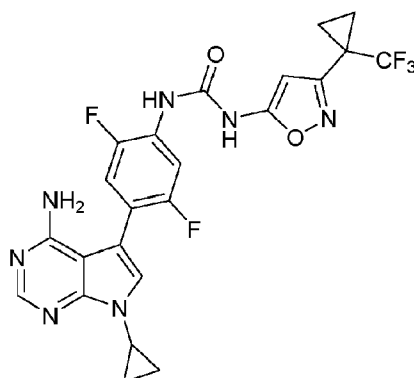
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2,6-DIFLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3,5-difluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D15, 0,080 g, 0,266 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,083 g, 0,266 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento del 5,6 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,78 (sa, 1H), 8,71 (sa, 1H), 8,42 (sa, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (sa, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 4H), 1,09-1,12 (m, 4H). CL/EM: 519,7 [M+H].

EJEMPLO 42

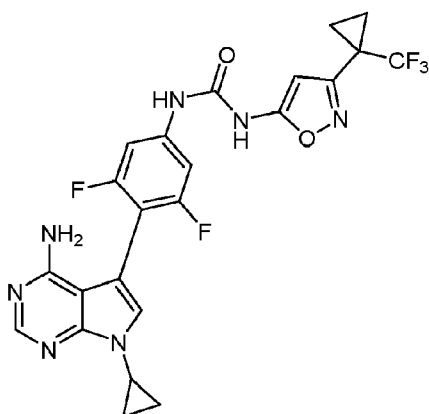
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2,5-DIFLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-2,5-difluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D16, 0,100 g, 0,332 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,104 g, 0,332 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento del 5 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,63 (sa, 1H), 9,01 (sa, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,16 (sa, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 1,36-1,49 (m, 4H), 1,00-1,04 (m, 4H). CL/EM: 520,1 [M+H].

EJEMPLO 43

1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-3,5-DIFLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

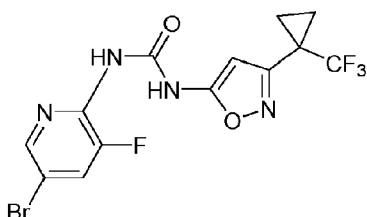


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-2,6-difluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D17, 0,0724 g, 0,240 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,075 g, 0,240 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (3 mg, rendimiento del 2 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,14 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,02 (sa, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 1,36-1,44 (m, 4H), 1,03-1,05 (m, 4H). CL/EM: 520,2 [M+H].

EJEMPLO 44

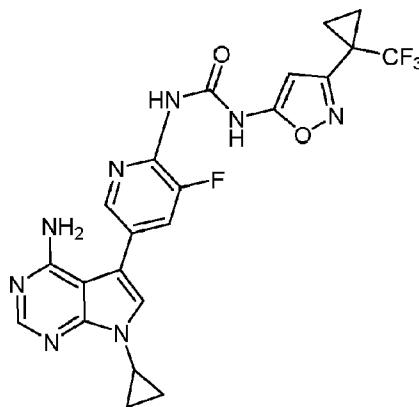
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-3,5-DIFLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

Etapas 1: Síntesis de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (0,040 g, 0,209 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,065 g, 0,209 mmol), y se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (0,020 g, rendimiento del 23 %). CL/EM: 410,9 [M+H].

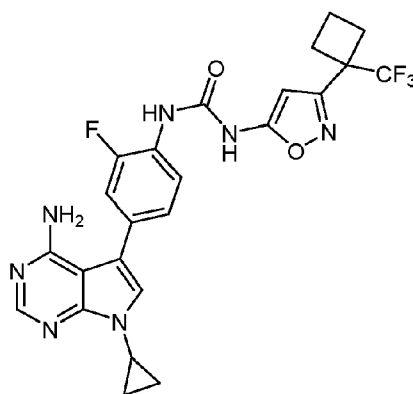
5 **Etapas 2:** Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,5-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio D8, partiendo de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea (0,020 g, 0,049 mmol) y (tert-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (preparado tal como se notifica en la publicación PCT n.º WO 2018/015879, 0,024 g, 0,049 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (2 mg, rendimiento del 7 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,32-8,33 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 4H), 1,13-1,23 (m, 4H). CL/EM: 503,1 [M+H]. Nota: se observó la escisión de los grupos Boc durante la reacción.

20 EJEMPLO 45

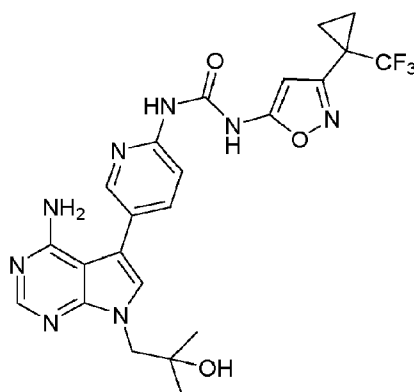
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOBUTIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,080 g, 0,282 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E24, 0,092 g, 0,282 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,035 g, rendimiento del 22 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,66 (sa, 1H), 8,90 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 6,41 (sa, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,54-3,56 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 4H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,04-1,06 (m, 4H). CL/EM: 515,9 [M+H].

35 EJEMPLO 46

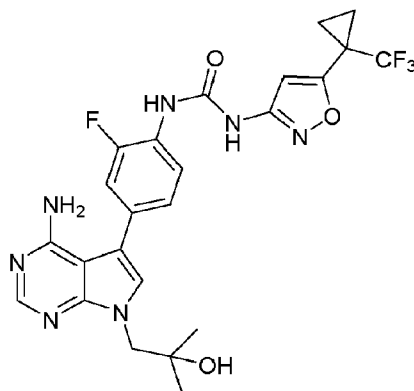
1-(5-(4-AMINO-7-(2-HIDROXI-2-METILPROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 1-(4-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (D18, 0,100 g, 0,335 mmol) y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,105 g, 0,335 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,010 g, rendimiento del 6 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11,74 (sa, 1H), 9,91 (sa, 1H), 8,41-8,43 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,80 (sa, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,38-1,50 (m, 4H), 1,11-1,12 (m, 6H). CL/EM: 516,9 [M+H].

EJEMPLO 47

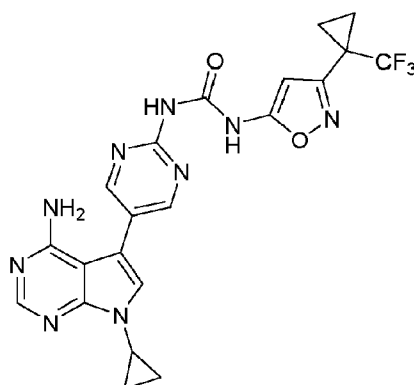
1-(4-(4-AMINO-7-(2-HIDROXI-2-METILPROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 1-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (D3, 0,120 g, 0,381 mmol) y 5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E7, 0,119 g, 0,381 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,028 g, rendimiento del 13 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,04 (sa, 1H), 8,94 (sa, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,51-1,58 (m, 4H), 1,07-1,11 (m, 6H). CL/EM: 534,2 [M+H].

EJEMPLO 48

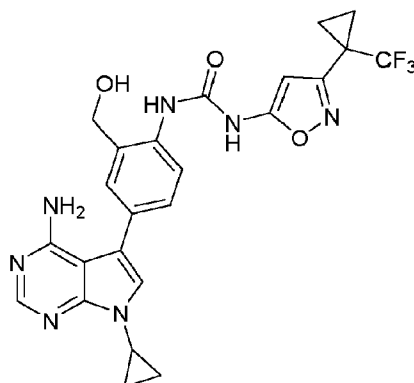
1-(5-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)PIRIMIDIN-2-IL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(2-aminopirimidin-5-il)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D19, 0,080 g, 0,299 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,093 g, 0,299 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (4 mg, rendimiento del 3 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,76 (sa, 1H), 9,04 (sa, 1H), 8,65 (sa, 1H), 8,34 (sa, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,66 (sa, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 1,37-1,45 (m, 4H), 1,11-1,11 (m, 4H). CL/EM: 485,9 [M+H].

EJEMPLO 49

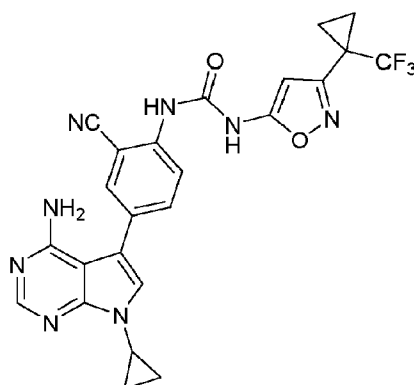
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-(HIDROXIMETIL)FENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de (2-amino-5-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanol (D20, 0,020 g, 0,068 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,021 g, 0,068 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (3 mg, rendimiento del 8 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,96 (sa, 1H), 8,56 (sa, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,04-6,17 (m, 3H), 5,49 (sa, 1H), 4,57 (sa, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 4H), 1,00-1,06 (m, 4H). CL/EM: 514,1 [M+H].

EJEMPLO 50

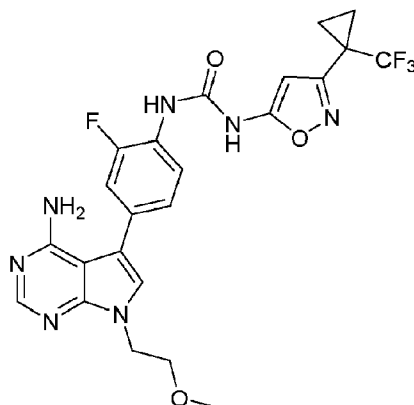
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-CIANOFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 2-amino-5-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (D21, 0,130 g, 0,287 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,089 g, 0,287 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (5 mg, rendimiento del 3 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,62 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 4H), 1,08-1,10 (m, 4H). CL/EM: 509,2 [M+H].

EJEMPLO 51

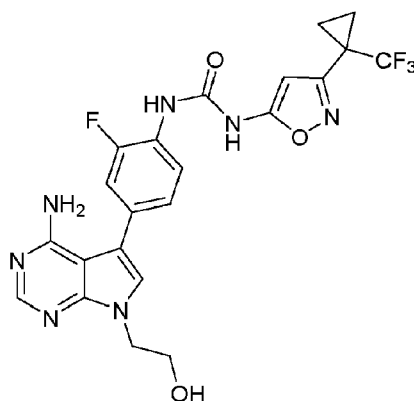
1-(4-(4-AMINO-7-(2-METOXIETIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D22, 0,075 g, 0,249 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,078 g, 0,249 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,037 g, rendimiento del 28 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,63 (sa, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,13-8,18 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 6,35 (sa, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,38-1,49 (m, 4H). CL/EM: 520,2 [M+H].

EJEMPLO 52

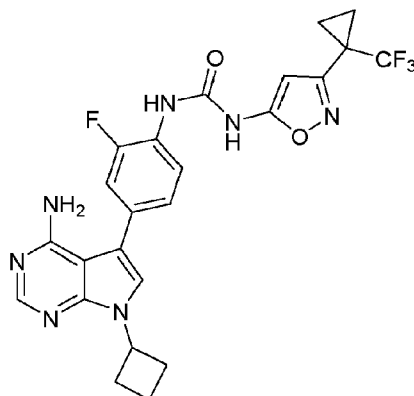
1-(4-(4-AMINO-7-(2-HIDROXIETIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 2-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)etan-1-ol (D23, 0,080 g, 0,278 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,087 g, 0,278 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,011 g, rendimiento del 7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,53 (sa, 1H), 8,78 (sa, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 6,18 (sa, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 4H). CL/EM: 506,2 [M+H].

EJEMPLO 53

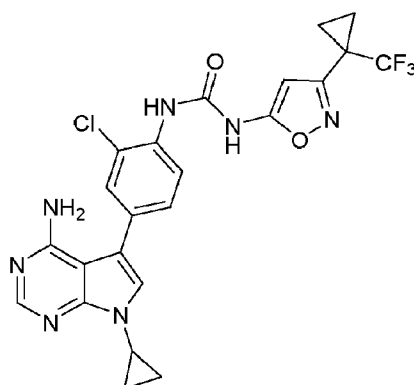
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOBUTIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D24, 0,150 g, 0,504 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,158 g, 0,504 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,111 g, rendimiento del 38 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,67 (sa, 1H), 8,96 (sa, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (sa, 2H), 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 4H), 1,84-1,89 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 4H). CL/EM: 516,1 [M+H].

EJEMPLO 54

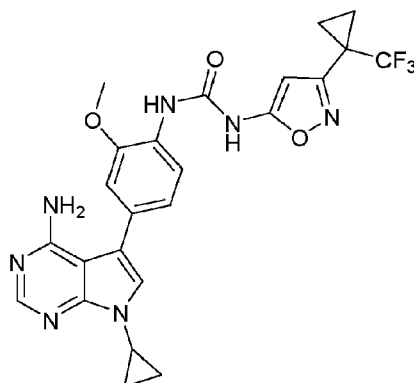
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-CLOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-clorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D25, 0,050 g, 0,167 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,052 g, 0,167 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (6 mg, rendimiento del 7 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,04 (sa, 1H), 8,67 (sa, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 1,46-2,33 (m, 2H), 1,37-1,38 (m, 2H), 1,11-1,13 (m, 4H). CL/EM: 518,2 [M+H].

EJEMPLO 55

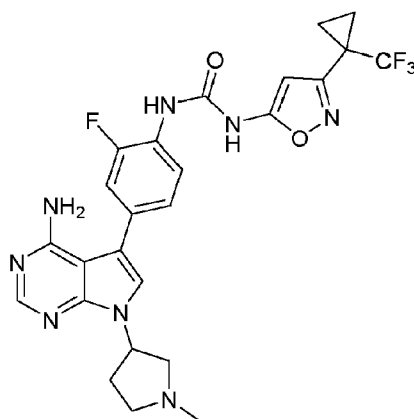
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-METOXIFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-metoxifenil)-7-ciclopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D26, 0,020 g, 0,068 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,021 g, 0,068 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (7 mg, rendimiento del 19 %). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,96 (sa, 1H), 8,65 (sa, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,47 (sa, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,62 (m, 1H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,36-1,38 (m, 2H), 1,04-1,07 (m, 4H). CL/EM: 513,9 [M+H].

EJEMPLO 56

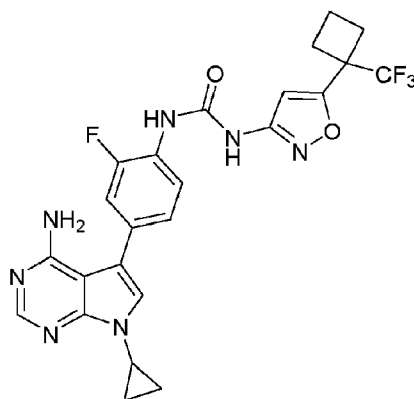
1-(4-(4-AMINO-7-(1-METILPIRROLIDIN-3-IL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D27, 0,040 g, 0,123 mmol) y (3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbarnato de fenilo (E6, 0,036 g, 0,115 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,015 mg, rendimiento del 24 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,82 (sa, 1H), 9,07 (sa, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,14-7,40 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,55-5,66 (m, 1H), 3,90-4,09 (m, 2H), 2,95 (sa, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,38-1,49 (m, 4H). CL/EM: 545,3 [M+H].

EJEMPLO 57

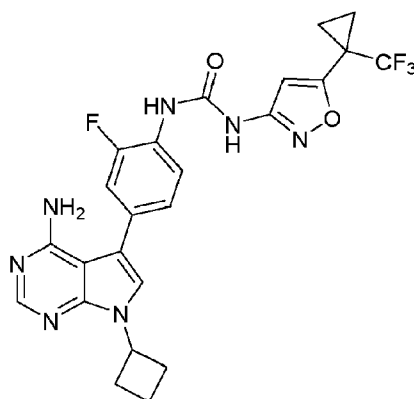
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOBUTIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A), partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (D1, 0,160 g, 0,565 mmol) y (5-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-3-il)carbarnato de fenilo (E25, 0,184 g, 0,565 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0,081 mg, rendimiento del 28 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,02 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 8,15-8,20 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,16 (sa, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 4H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,02-1,11 (m, 4H). CL/EM: 516,2 [M+H].

EJEMPLO 58

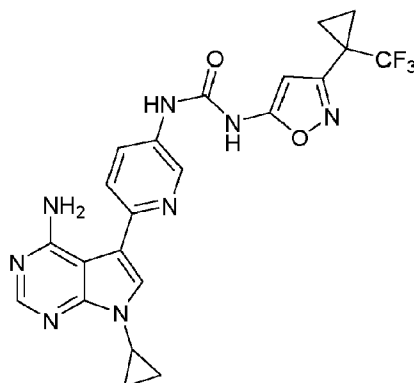
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOBUTIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B),
 5 partiendo de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D24, 0,204 g, 0,686 mmol) y (5-
 (1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E7, 0,214 g, 0,686 mmol), y se obtuvo como un sólido
 blanquecino (0,096 g, rendimiento del 27 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,01 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 8,14-
 8,20 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,18 (sa, 2H), 5,18-5,23 (m, 1H), 2,39-2,41 (m, 4H), 1,81-
 1,90 (m, 2H), 1,54-1,55 (m, 4H). CL/EM: 516,2 [M+H].

EJEMPLO 59

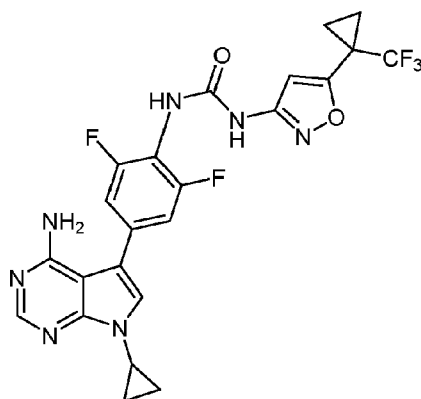
1-(6-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)PIRIDIN-3-IL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B),
 15 partiendo de 5-(5-aminopiridin-2-il)-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (D14, 0,030 g, 0,045 mmol) y (3-
 (1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,014 g, 0,045 mmol), y se obtuvo como un sólido
 20 blanquecino (5 mg, rendimiento del 23 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,67 (sa, 1H), 9,68 (sa, 1H), 9,12 (s,
 1H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,17 (sa, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 1,36-1,48 (m,
 4H), 1,06-1,10 (m, 4H). CL/EM: 485,2 [M+H].

EJEMPLO 60

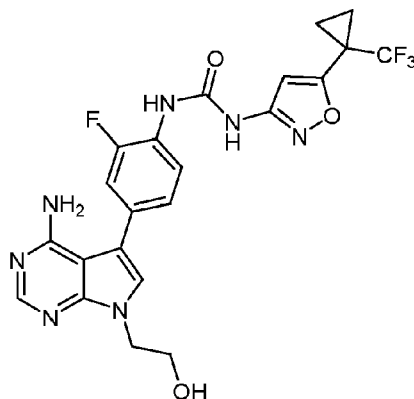
1-(4-(4-AMINO-7-CICLOPROPIL-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2,6-DIFLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método A),
 5 y (5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E7, 0,155 g, 0,498 mmol), y se obtuvo como un
 sólido blanco (0,015 g, rendimiento del 6 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,47 (sa, 1H), 10,17 (sa, 1H), 8,18
 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,27 (sa, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 1,46-1,51 (m, 4H), 1,04-1,05
 (m, 4H). CL/EM: 520,2 [M+H].

10 EJEMPLO 61

1-(4-(4-AMINO-7-(2-HIDROXIETIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(5-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-3-IL)UREA

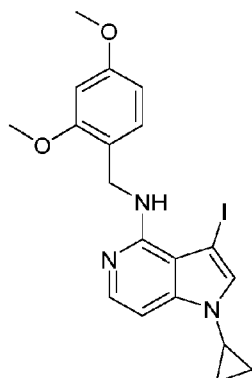


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B),
 20 y (5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)carbamato de fenilo (E7, 0,109 g, 0,348 mmol), y se obtuvo como un
 sólido blanco (0,035 mg, rendimiento del 20 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,35 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H),
 7,58 (s, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,47 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,95-3,98 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 4H). CL/EM:
 506,2 [M+H].

25 EJEMPLO 62

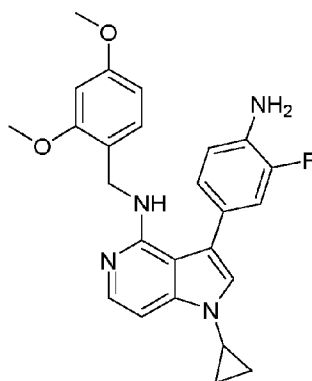
1-(4-(4-AMINO-1-CICLOPROPIL-1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-2-FLUOROFENIL)-3-(3-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)ISOXAZOL-5-IL)UREA

Etapas 1: Síntesis de 1-ciclopropil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina



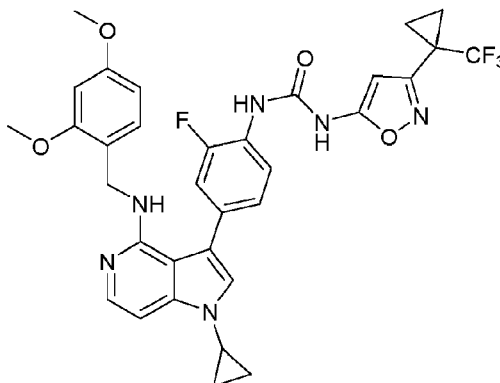
Se agitó una mezcla de 4-cloro-1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirrol[3,2-c]piridina (B9, 0,300 g, 0,942 mmol) y (2,5-dimetoxifenil)metanamina (0,429 ml, 2,83 mmol) en *n*-BuOH (10 ml) a 110 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante Isolera (gel de sílice de 230-400 de malla, eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo). Se proporciona el producto del título como una goma de color amarillo (0,10 g, rendimiento del 19 %). CL/EM: 450,0 [M+H].

Etapas 2: Síntesis de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina



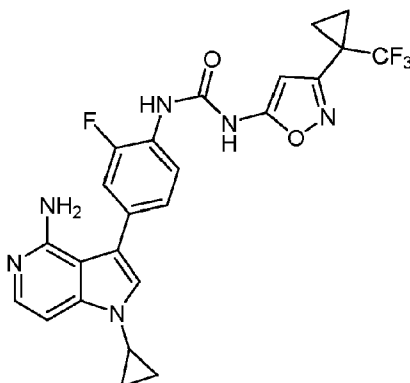
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio D8, partiendo de 1-ciclopropil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina (0,190 g, 0,423 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,100 g, 0,423 mmol), y se obtuvo como una goma de color marrón (0,080 g, rendimiento del 41 %). CL/EM: 433,2 [M+H].

Etapas 3: Síntesis de 1-(4-(1-ciclopropil-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (método B), partiendo de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-amina (0,080 g, 0,185 mmol) y 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)carbamato de fenilo (E6, 0,058 g, 0,185 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,027 g, rendimiento del 17 %). CL/EM: 651,3 [M+H].

Etapa 4: Síntesis de 1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirrol-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea



Se añadieron trietilsilano (4,8 mg, 0,041 mmol) y TFA (4,7 mg, 0,041 mmol) a una disolución de 1-(4-(1-ciclopropil-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirrol-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea (0,027 g, 0,041 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción (tal como se indica mediante CL/EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente de TFA al 0,1 % en agua y), proporcionando el producto del título como un sólido blanquecino (5 mg, rendimiento del 24 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,21-8,25 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 3,59-3,62 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 4H), 1,13-1,26 (m, 4H). CL/EM: 501,2 [M+H].

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

ENSAYO BIOLÓGICO DE LOS COMPUESTOS

Se sometieron a prueba compuestos representativos para determinar la actividad inhibidora frente a la liberación de NEK7 y IL-1β según los procedimientos descritos anteriormente. Se facilitan los resultados en la siguiente tabla.

Tabla 2. Actividad de compuestos representativos

N.º de compuesto	Cl ₅₀ de NEK7 (nM)	Cl ₅₀ de liberación de IL-1β (nM)
1	****	-
2	*****	++++
3	*****	+++
4	*****	-
5	*****	++++
6	***	-
7	**	-
8	**	-
9	*****	+++
10	****	++++
11	***	-
12	****	-
13	***	-
14	****	++++
15	*	+
16	*	-
17	*****	++++
18	*	-
19	***	-

ES 2 991 366 T3

20	*	-
21	*	-
22	*	-
23	***	-
24	**	-
25	**	-
26	***	-
27	*****	-
28	*****	-
29	***	-
30	*****	-
31	***	-
32	*****	-
33	*****	-
34	*****	++++
35	*****	+++
36	**	-
37	*****	++++
38	**	++
39	*****	++++
40	*	-
41	*	-
42	**	-
43	*	-
44	**	-
45	*****	-
46	*****	-
47	*****	-
48	*	-
49	*	-
50	*	-
51	*****	-
52	*****	-
53	***	-
54	*	-
55	*	-
56	***	-
57	*****	-
58	**	-
59	*	-
60	*	-
61	*****	-
62	*	-

Para la actividad de Cl_{50} de NEK7 actividad en la tabla 2:

*

Cl_{50} mayor de 1500 nM

**

Intervalo de Cl_{50} de 501 - 1500 nM

ES 2 991 366 T3

***	Intervalo de CI_{50} de 301 - 500 nM
****	Intervalo de CI_{50} de 151 - 300 nM
*****	CI_{50} menor de 150 nM

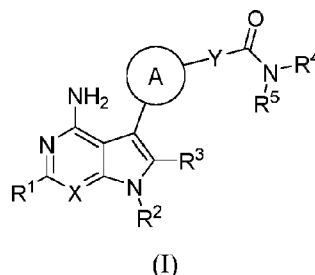
Para la actividad de CI_{50} de IL-1 β en la tabla 2:

+	CI_{50} mayor de 1000 nM
++	Intervalo de CI_{50} de 301 - 500 nM
+++	CI_{50} de 151 - 300 nM
++++	CI_{50} menor de 150 nM
-	Indica que no se determinó un valor

- 5 Las diversas realizaciones descritas anteriormente pueden combinarse para proporcionar realizaciones adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en el que:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H;

R² es cicloalquilo C₃-C₄, heterociclilo C₃-C₈ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈;

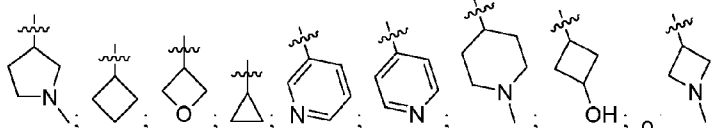
R⁵ es H; y

R⁶ es independientemente, en cada aparición, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, ciano, hidroxilalquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

a) R² no está sustituido; o

b) R² tiene una de las siguientes estructuras:



3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que:

a) R⁴ es oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈;

miembros, alquilheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos;

b) R⁴ es isoxazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos:

c) R⁴ es tiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos;

d) R⁴ es isotiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos

e) R⁴ es 1,2,4-tiadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilociclocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halociclocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos;

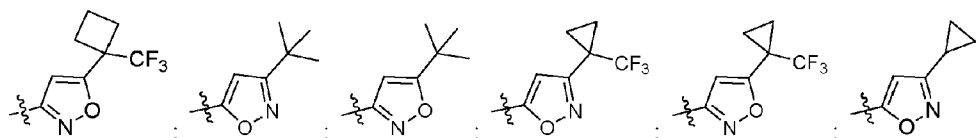
f) R⁴ es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclicicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos:

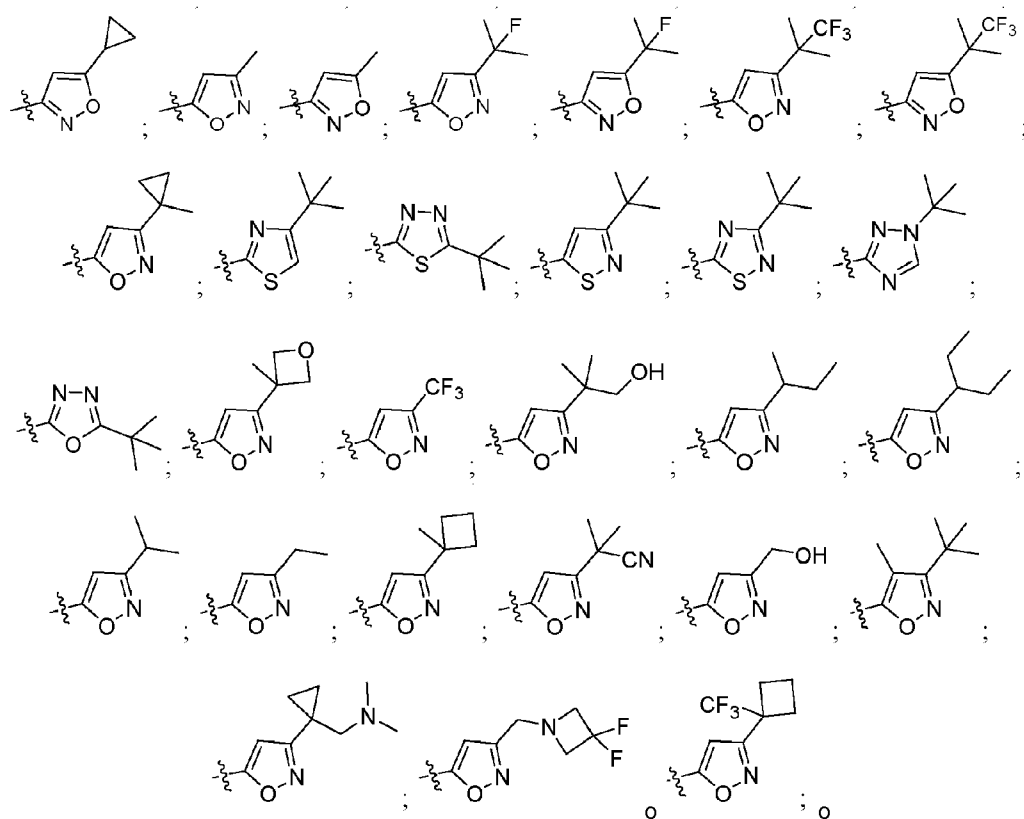
g) R⁴ es 1,2,4-triazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos:

h) R⁴ es 1,3,4-oxadiazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilheterociclilalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos;

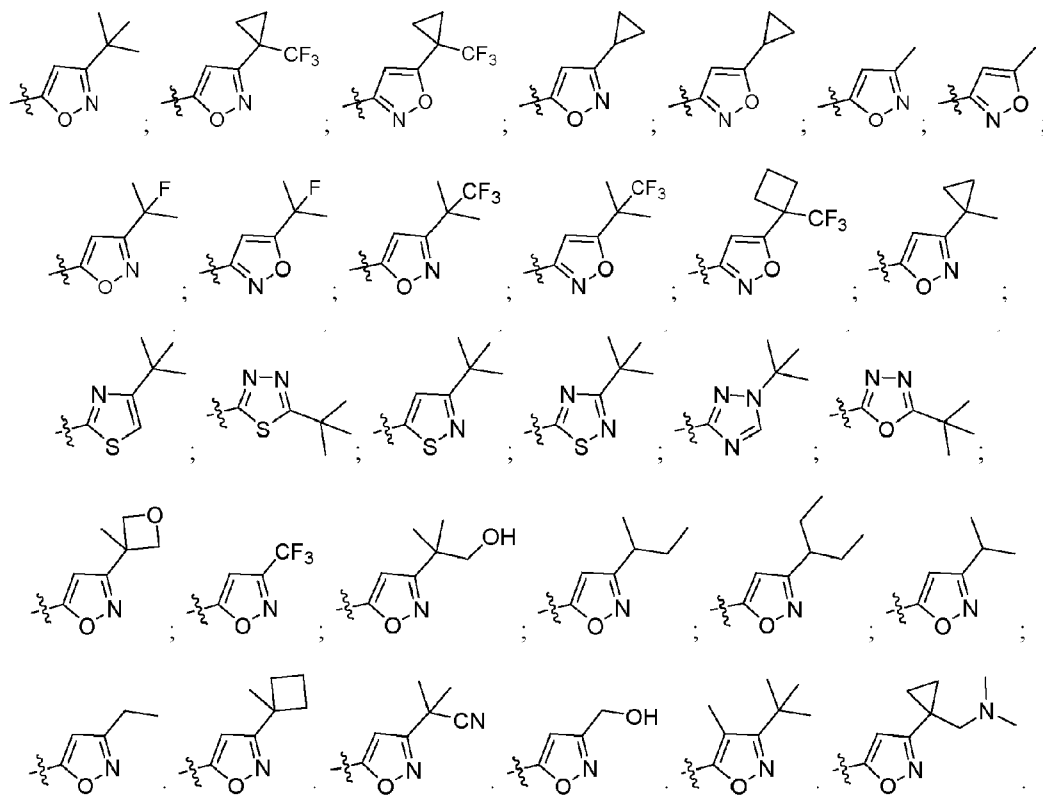
i) R⁴ está sustituido con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, o halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos;

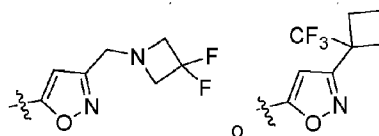
j) $\mathbb{R}^4$ tiene una de las siguientes estructuras:





k) R⁴ tiene una de las siguientes estructuras:





4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

a) A es arilo C_6-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^6 ;

b) A es fenilo;

c) A es ciclohexilo saturado o insaturado;

d) A es piridinilo;

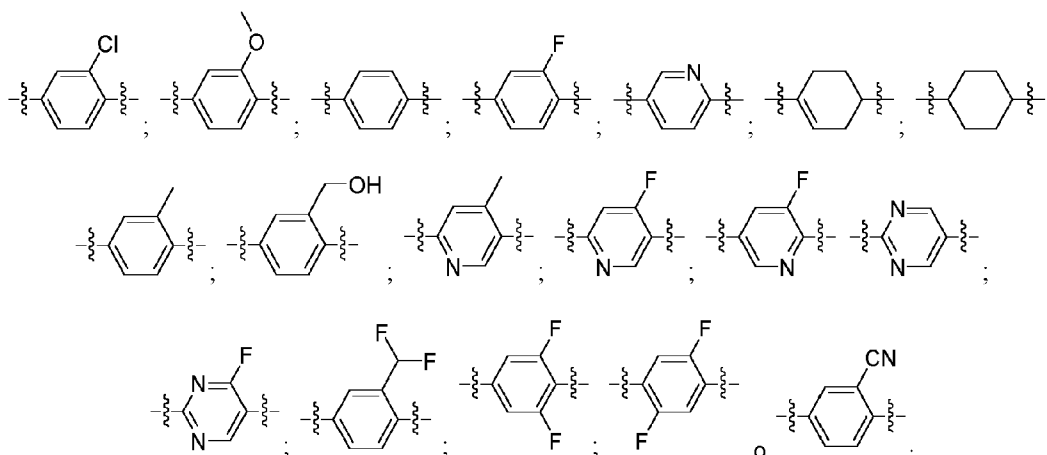
e) A es pirimidinilo;

f) A no está sustituido;

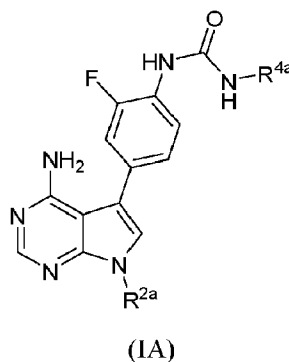
g) A está sustituido con uno o más R^6 , en el que R^6 es halo, hidroxilalquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 ;

h) A está sustituido con uno o más R^6 , en el que R^6 es cloro, fluoro, $-CH_2CH_2OH$, o metoxilo; o

i) A tiene una de las siguientes estructuras:



5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto tiene la siguiente estructura (IA):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en el que:

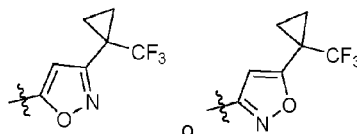
R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_4 sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros;

R^{4a} es isoxazolilo sustituido opcionalmente con un sustituyente más seleccionado de haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o haloalquilocicloalquilo C₃-C₈.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{2a} tiene la siguiente estructura:

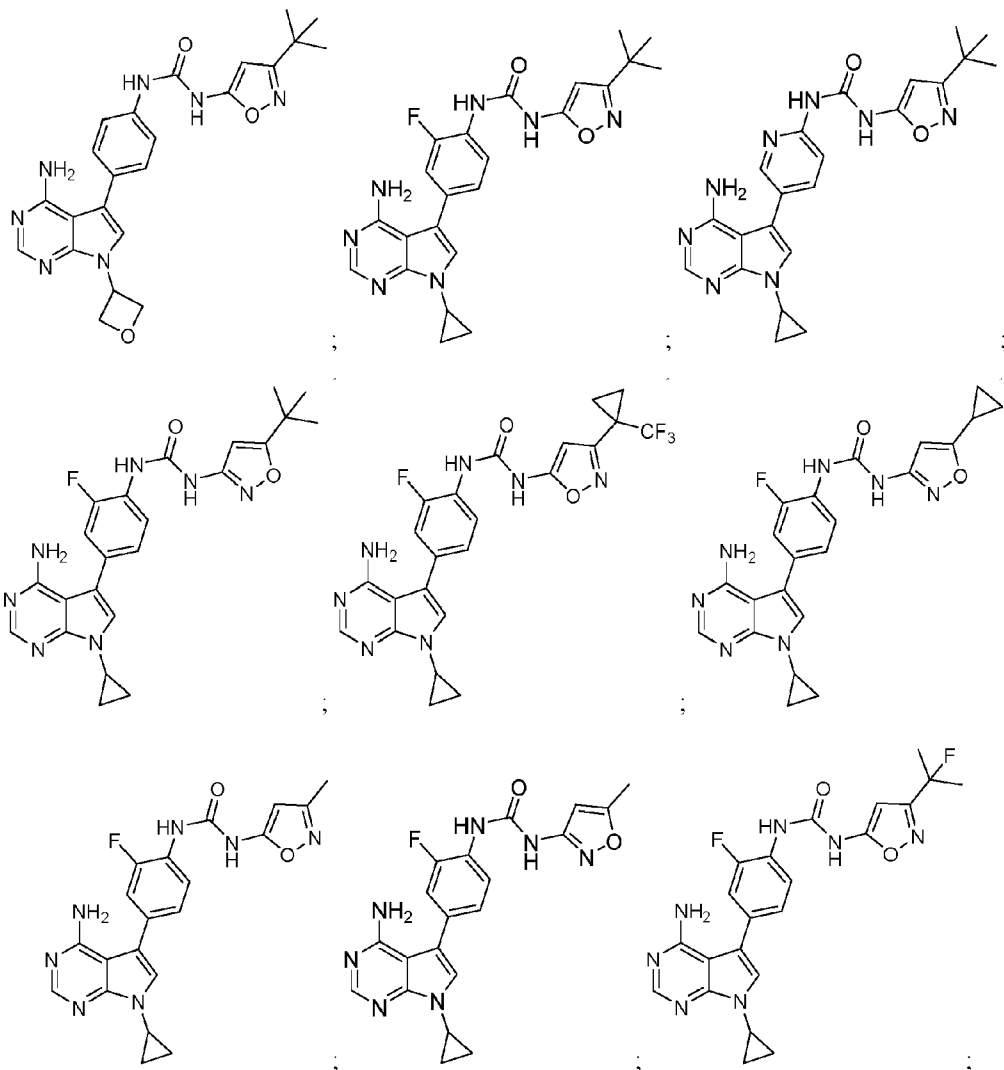


- 10 7. Compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que R^{4a} tiene una de las siguientes estructuras:

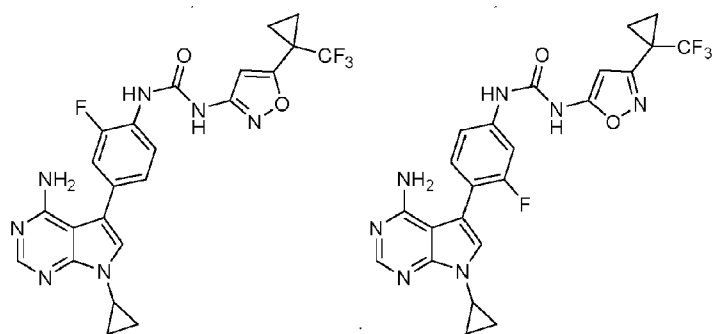


8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X es CH.

- 15 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

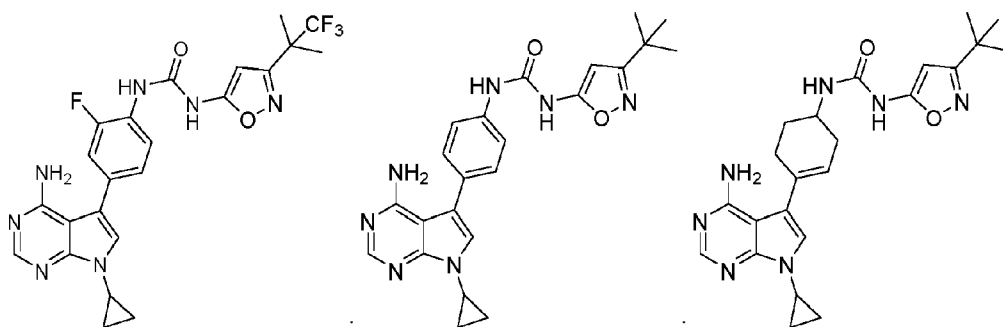


20



;

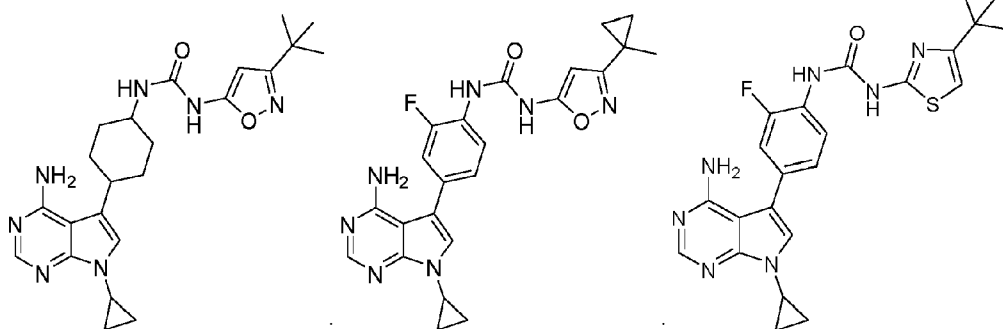
;



;

;

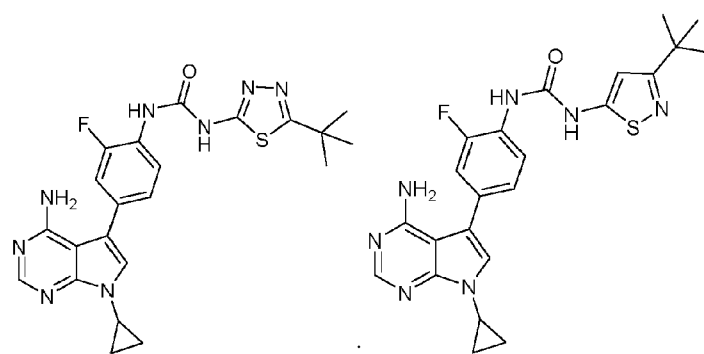
;



;

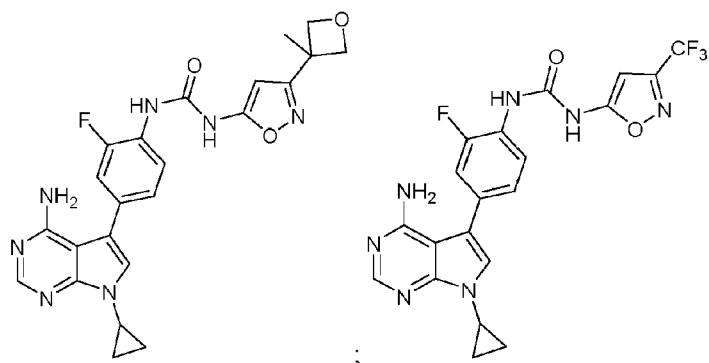
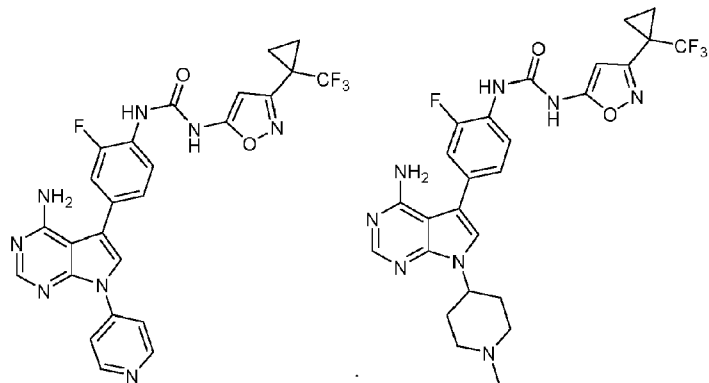
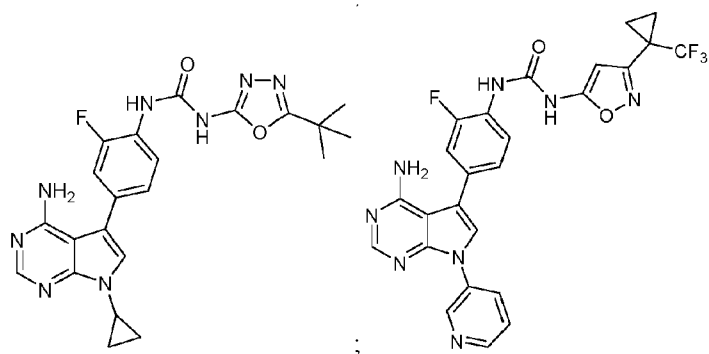
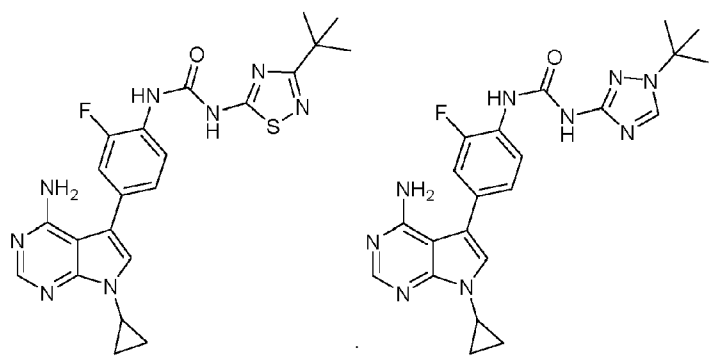
;

;

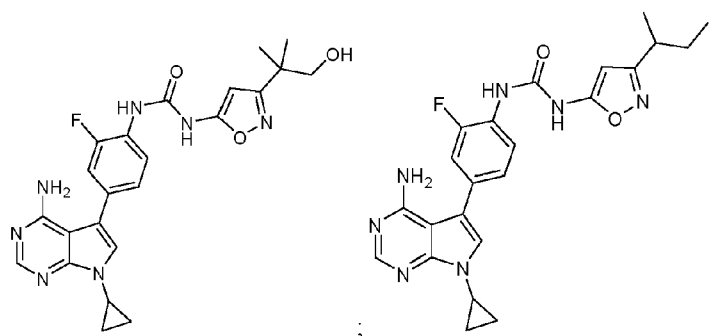


;

;

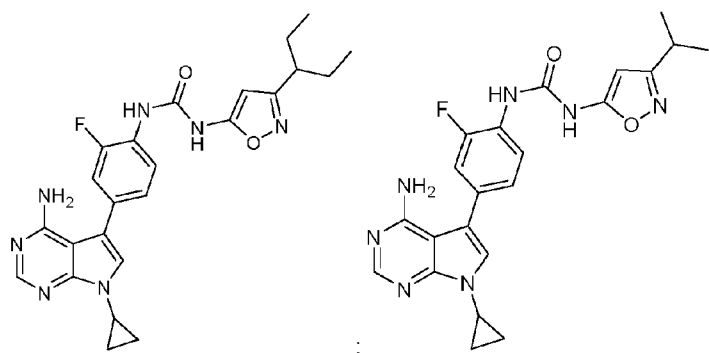


5



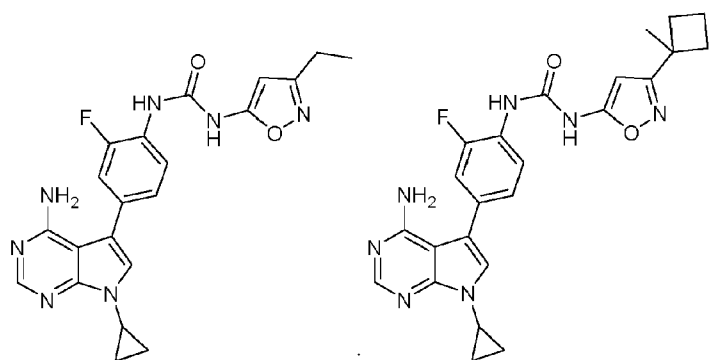
;

;



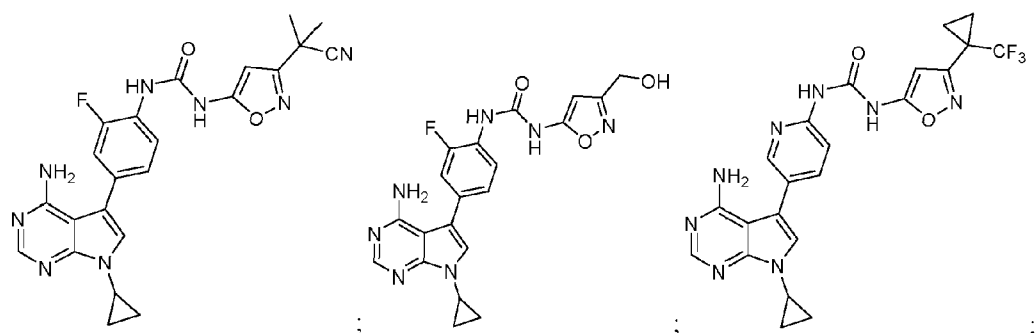
;

;



;

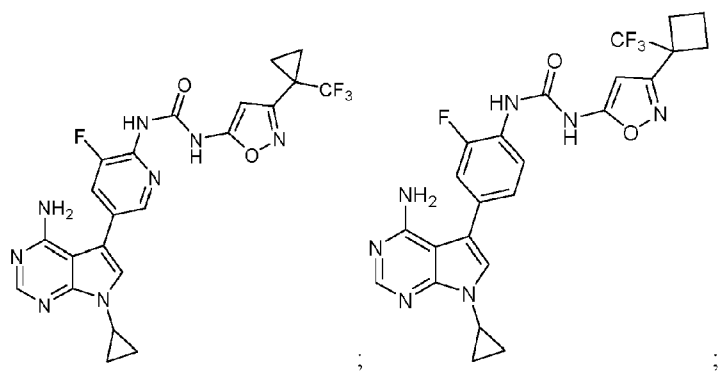
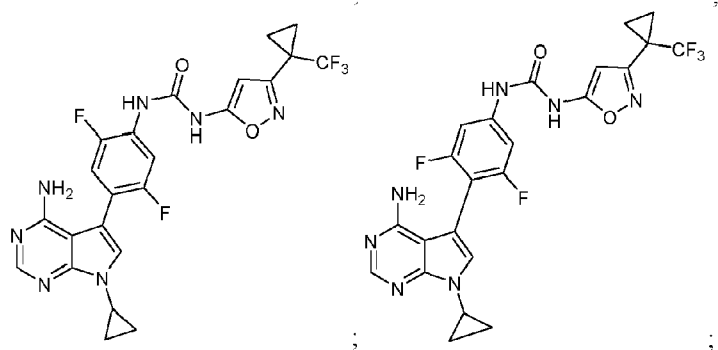
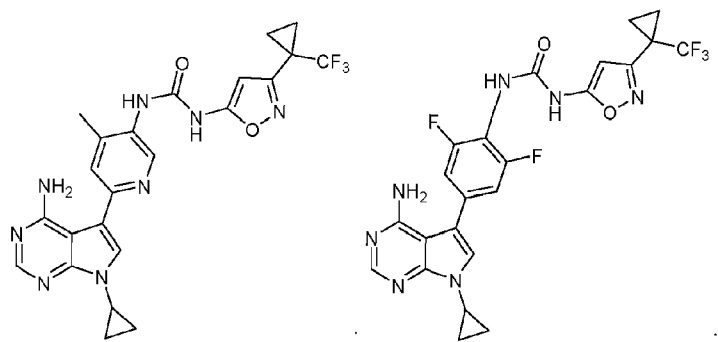
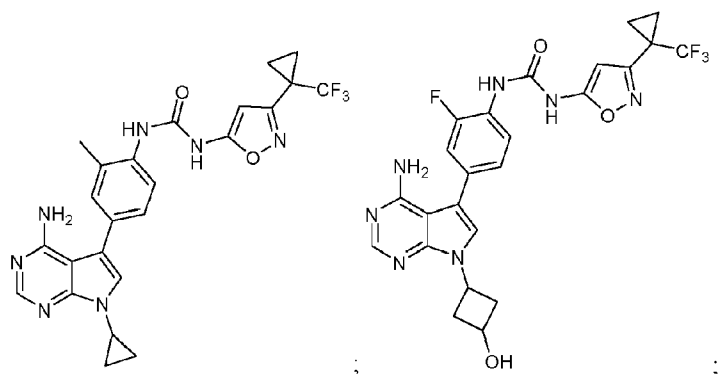
;

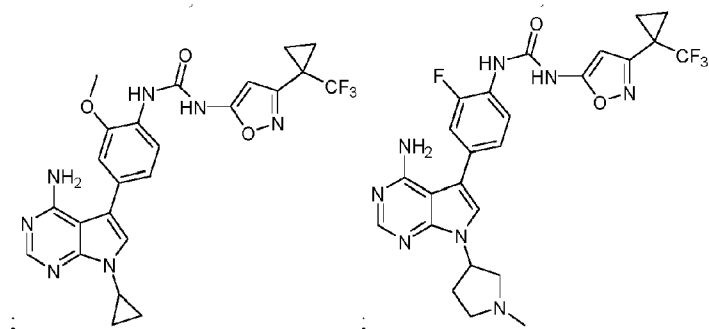
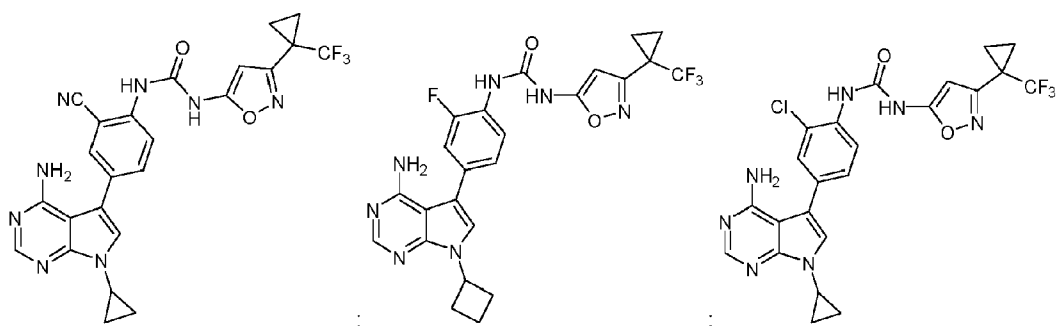
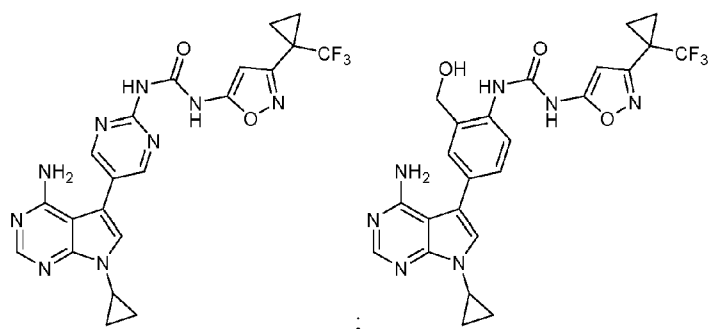


;

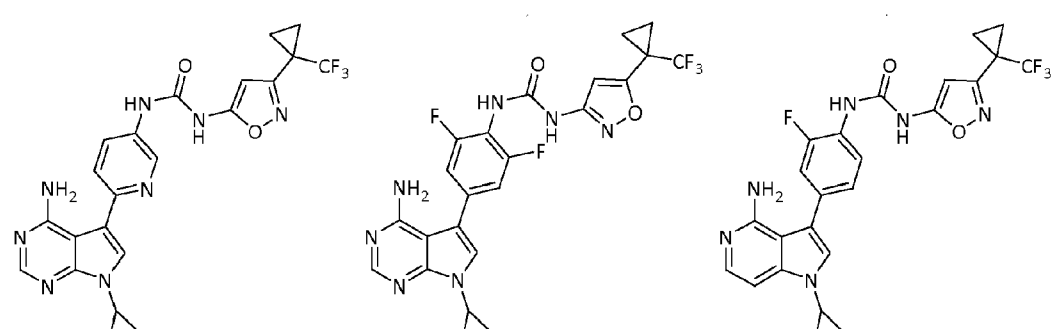
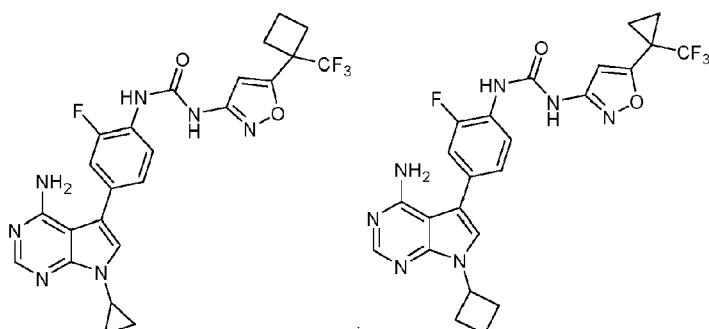
;

;

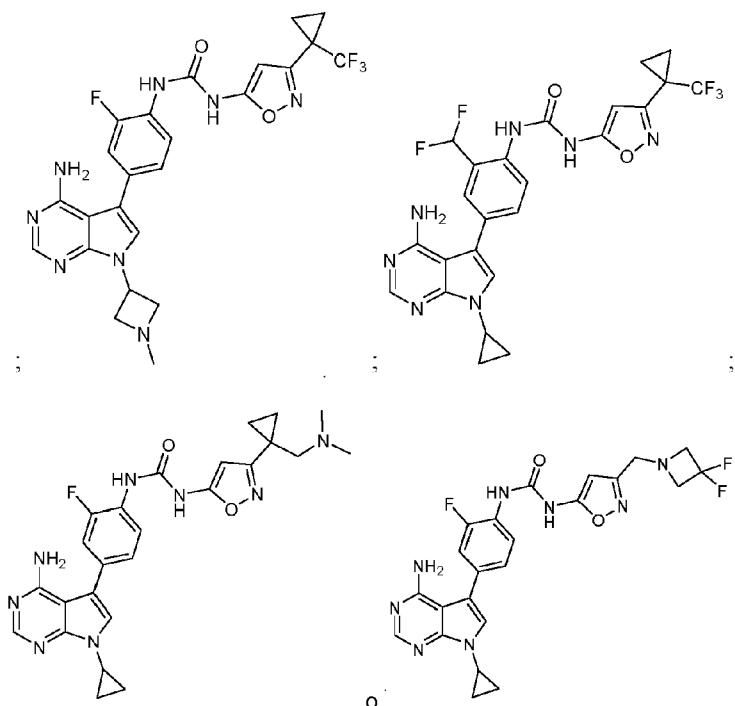




5



10



- | | | |
|----|-----|--|
| 5 | | o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo. |
| 10 | 10. | Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto es un modulador del inflammasoma NLRP3. |
| 10 | 11. | Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el compuesto es un inhibidor de NEK7. |
| 15 | 12. | Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. |
| 20 | 13. | Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por NLRP3, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, a un sujeto que lo necesita. |
| 25 | 14. | Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno se selecciona de trastornos autoinmunitarios, inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, y estados isquémicos. |
| 30 | 15. | Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13 ó 14, en el que el trastorno se selecciona de diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, hígado graso, síndrome metabólico, asma, psoriasis, obesidad, daño tisular agudo y crónico provocado por infección, gota, artritis, degeneración macular, enteritis, hepatitis, peritonitis, silicosis, quemadura solar de la piel inducida por UV, hipersensibilidad de contacto, septicemia, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, esclerosis múltiple, y síndrome de Muckle-Wells. |