

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 867**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2019** **PCT/CN2019/115069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** **WO20088659**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2019** **E 19878002 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024** **EP 3856742**

54 Título: **Inhibidores tricíclicos de la Janus cinasa 1, y composiciones y procedimientos de los mismos**

30 Prioridad:

01.11.2018 US 201862754029 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.01.2025

73 Titular/es:

LYNK PHARMACEUTICALS CO. LTD. (100.00%)
291 Fucheng Road, Bldg 5-4, FHangzhou
Economic & Technological Development Zone
Hangzhou, Zhejiang 310018, CN

72 Inventor/es:

WAN, ZHAOKUI y
VAZQUEZ, MICHAEL LAWRENCE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 993 867 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 tricíclicos de la Janus cinasa 1, y composiciones y procedimientos de los mismos

Reivindicaciones de prioridad y Solicitudes de Patente Relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/754,029, presentada el 1 de noviembre de 2018.

Campos técnicos de la invención

La invención se refiere en general a nuevos compuestos y procedimientos para su uso terapéutico. Más particularmente, la invención se refiere a una nueva clase de terapéuticos que son inhibidores seguros y eficaces de la Janus cinasa 1. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de estos compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de diversas enfermedades y trastornos (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas o cáncer) y procedimientos de su preparación.

Antecedentes de la invención

La Janus cinasa (JAK) es una familia de tirosina cinasas intracelulares no receptoras que transducen señales mediadas por citocinas mediante la vía Janus cinasa - Activadores de transducción de señales de la ruta de Transcripción (JAK-STAT). En los seres humanos existen cuatro miembros de la familia de enzimas JAK es decir, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. La familia se define por la presencia de dos dominios cinasa adyacentes, JH1 y JH2, de los cuales JH1 realiza la fosforilación implicada en la activación de la ruta, mientras que JH2 regula la función de JH1. (Thomas, et al., 2015 British Journal of Cancer 113, 365-371).

Estas tirosina cinasas citoplasmáticas están asociadas a receptores de citocinas de membrana tales como los receptores comunes de cadena gamma y las proteínas transmembrana de la glicoproteína 130 (gp130). (Murray, et al. 2007 Immunol. 178(5):2623-2629). Aproximadamente 40 receptores de citocinas señalizan a través de combinaciones de estas cuatro JAK y sus 7 sustratos corriente abajo: los miembros de la familia STAT. (Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(1):273-287).

La ruta de señalización JAK-STAT desempeña un papel importante en muchos procedimientos biológicos fundamentales, tales como la apoptosis y la inflamación, mediante la comunicación de señales químicas del exterior de una célula al núcleo celular, lo que da lugar a la activación de genes mediante la transcripción. Una ruta JAK-STAT disfuncional puede dar lugar a un número de enfermedades, tales como el cáncer y las enfermedades que afectan al sistema inmunitario.

JAK1 y JAK3 son componentes de los complejos receptores de citocinas de cadena gamma comunes, y el bloqueo de cualquiera de ellos inhibe la señalización por citocinas inflamatorias: Interleucina (IL) -2, 4, 7, 9, 15 y 21. (Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(1):273-287). Por el contrario, otras citocinas patológicamente relevantes, tales como la IL-6, dependen exclusivamente de JAK1 (Guschin et al., EMBO J. 14(7): 1421- 1429, 1995) y se ha demostrado su eficacia clínica en la artritis reumatoide mediante el bloqueo de la IL-6 con el anticuerpo neutralizante del receptor de la IL-6, tocilizumab. (Maini et al. 2006 Arthritis Rheum. 54(9):28 17-2829).

Estudios anteriores han demostrado que JAK1 es necesaria para el desarrollo, la función y la homeostasis del sistema inmunitario y que la deficiencia de JAK1 es letal perinatalmente. (Schindler, et al. 2007 J. Biol Chem. 282(28):20059-20063). La deficiencia de JAK2 en ratones también es letal, y los embriones JAK2 mueren entre el día 12 y el día 13 después de la concepción debido a déficits en la eritropoyesis. (Neubauer et al. 1998 Cell 93(3):397-409). La deficiencia de JAK3 se ha descrito en humanos y se presenta como una inmunodeficiencia combinada grave en los primeros meses de vida, con síntomas tales como retraso del crecimiento, infecciones graves y recurrentes, candidiasis y diarrea. Los lactantes con deficiencia de JAK3 presentan una ausencia de células T y células NK circulantes y una función anormal de las células B. La deficiencia de TYK2 también se ha descrito en humanos, manifestándose con respuestas antimicrobianas alteradas, IgE sérica elevada y dermatitis atópica (Minegishi, et al, 2006 Immunity 25(5):745-755).

Las terapias anticitocinas se han convertido en estándar en el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunitarios. Múltiples ensayos clínicos han demostrado una eficacia estadísticamente significativa en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa. (Kremer, et al. 2009 Arthritis Rheum. 60(7):1895-1905; Riese, et al. 2010 Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 24(4):5 13-526; Fleischmann, et al., Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. RMD Open 2017; 3:e000546).

A pesar de las diversas opciones de tratamiento, muchos pacientes con enfermedades autoinmunitarias no consiguen experimentar una disminución sustancial de las actividades de la enfermedad. Aunque los estudios han demostrado que el bloqueo JAK puede ser eficaz para controlar la enfermedad y lograr la remisión, los inhibidores JAK de primera generación (tales como tofacitinib y baricitinib) no han alcanzado todo su potencial, al menos en parte debido a sus problemas de tolerabilidad y seguridad que limitan la dosis. (Fleischmann et al, Curr. Opin. Rheumatol. 24:335-341, 2012; Riese et al, Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 24:513-526, 2010). Incluso con la alta selectividad de estos dos

compuestos para las JAK frente a otras familias de cinasas, es posible que estos inhibidores no sean óptimamente selectivos para las cinasas dentro de la familia JAK. Estos efectos podrían deberse a la inhibición de la señalización de la EPO y la IL-15 mediante JAK2 y JAK3 respectivamente. (Jost, et al. 2013 Annu. Rev. Immunol. 31:163-194; Kennedy, et al. 2000 J. Exp. Med. 191:771-780; Richmond, et al. 2005 Trends Cell Biol. 15:146-155). La modulación de la actividad inmunitaria mediante la inhibición de la actividad de la cinasa JAK1 puede resultar útil en el tratamiento de diversos trastornos inmunitarios, evitando al mismo tiempo la señalización de la eritropoyetina (EPO) y la trombopoyetina (TPO) dependientes de JAK2. (Murray 2007 J. Immunol. 178, 2623-2629; Kisseleva, et al. 2002 Gene, 285, 1-24; O' Shea, et al. 2002 Cell 109, S121-S131; Neubauer, et al. 1998 Cell 93(3), 397-409; Parganas, et al. 1998 Cell 93(3), 385-95).

De este modo, a pesar de las opciones de tratamiento actuales para enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas o cáncer y otras enfermedades asociadas con JAK1, sigue habiendo una necesidad urgente insatisfecha de nuevos inhibidores de JAK1 que tengan una potencia y selectividad mejoradas con menos efectos secundarios que las terapias existentes.

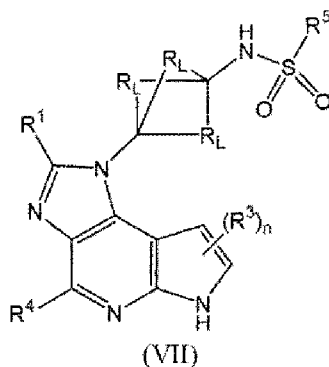
Sumario de la invención

La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

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

La invención proporciona una serie de inhibidores de JAK1 nuevos, disponibles por vía oral y/o tópica, selectivos y potentes que tienen perfiles de seguridad y/o eficacia mejorados que las terapias actualmente disponibles. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos y procedimientos para su preparación y uso terapéutico.

En un aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):



en la que

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo no sustituido C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃), OR', COOR' y CONR'R'';

cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo no sustituido C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃), OR', COOR' y CONR'R'';

R⁴ es un grupo seleccionado entre hidrógeno (por ejemplo, F, Cl), halógeno, CN, alquilo no sustituido C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃), OR' y NHR';

R⁵ es R^x o NR^xR^y, en el que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre H, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C₂-C₉), arilo (por ejemplo, arilo C₄-C₁₀), heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo C₃-C₉) y R^x y R^y pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo, de 3 a 4 miembros), y cada uno de R^x y R^y está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes halógenos (por ejemplo, F, Cl), CN, OR', NR'R'', alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, CHF₂, CF₃), cianoalquilo (por ejemplo, CH₂CN), hidroxialquilo (por ejemplo, CH₂OH) y alcoxialquilo (por ejemplo, CH₂O-alquilo); siempre que cuando R⁵ sea R^x, R^x no sea H (es decir, R⁵ no sea H);

en el que alquilo se selecciona de alquilo C₁-C₁₀; cicloalquilo se selecciona de cicloalquilos que tienen desde 3 a 13 átomos de anillo; heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilos C₂-C₉; arilo se selecciona de arilos que tienen de 6 a 14 átomos de anillo; heteroarilo se selecciona de heteroarilos que tienen un anillo aromático monocíclico o policíclico de 5-18 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-6 heteroátomos en el anillo

proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre;

cada R_L es independientemente $(CH_2)_m$ y m es independientemente 1, 2 o 3;

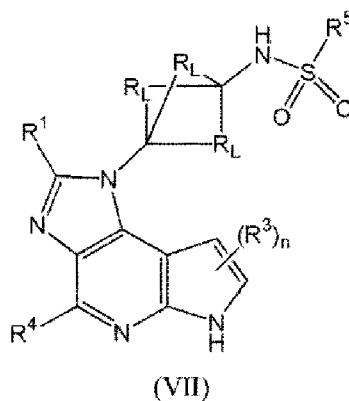
5 cada R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo no sustituido C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3) y R' y R'' pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo, de 3 o 4 miembros); y

n es 1 o 2,

o una sal, éster, hidrato, solvato, estereoisómero o derivado isotópicamente marcado del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención divulgada en la presente memoria, eficaz para tratar o reducir una o más enfermedades o trastornos, en un mamífero, incluido un ser humano, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):



15 en la que

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo no sustituido C_1-C_6 , OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;

cada R^3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo no sustituido C_1-C_6 , OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;

R^4 es un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 no sustituido, OR' y NHR' ;

20 R^5 es R^x o NR^xR^y , en los que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y R^x y R^y pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros, y cada uno de R^x y R^y está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, CN, OR' , $NR'R''$, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; siempre que cuando R^5 es R^x , R^x no sea H;

25 en el que alquilo se selecciona de alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo se selecciona de cicloalquilos que tienen desde 3 a 13 átomos de anillo; heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilos C_2-C_9 ; arilo se selecciona de arilos que tienen de 6 a 14 átomos de anillo; heteroarilo se selecciona de heteroarilos que tienen un anillo aromático monocíclico o policíclico de 5-18 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre;

30 cada R_L es independientemente $(CH_2)_m$ y m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 no sustituido y R' y R'' pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros; y

n es 1 o 2,

35 o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico del mismo, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar o reducir una enfermedad o trastorno, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesita una composición

farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria, en el que la enfermedad o trastorno es una o más de las enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas y cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere generalmente al uso de un compuesto divulgado en la presente memoria y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

Definiciones

- 10 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los principios generales de la química orgánica, así como las moléculas funcionales específicas y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

- 15 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, los atropisómeros, los enantiómeros *R*- y *S*-, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (l), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, se incluyen en esta invención.

- 20 Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de proporciones isoméricas pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando sólo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla mezclas que contengan proporciones de isómeros 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 o 100:0. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan proporciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.

- 25 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como el amino, o un grupo funcional ácido, como el carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activos apropiados, seguidas de la resolución de los diastereómeros formados de este modo mediante cristalización fraccionada o procedimientos cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

- 30 Los solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención también se contemplan en la presente memoria. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los hidratos.

- 35 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende abarcar los alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -C(=O)-O- equivale a -O-C(=O)-.

- 40 Las estructuras de los compuestos de la invención están limitadas por principios de enlace químico conocidos por los expertos en la técnica. De acuerdo con lo anterior, cuando un grupo puede ser sustituido por uno o más de un número de sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan de manera que cumplan con los principios de enlace químico y den lugar a compuestos que no sean inherentemente inestables y/o que un experto en la técnica sepa que pueden ser inestables en condiciones ambientales (por ejemplo, acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas).

- 45 Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀). Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede estar formado por 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico. En algunas realizaciones, "alquilo" puede ser un grupo alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen, pero no se limitan a, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen, pero no se limitan a, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El alquilo está unido a la molécula madre por un enlace simple. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes que incluyen independientemente: acilo,

alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada una de estas fracciones puede estar opcionalmente sustituida como se define en la presente memoria. En una realización no limitante, un alquilo sustituido puede seleccionarse entre fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo y fenetilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere al grupo $-\text{O}-$ alquilo, que incluye de 1 a 10 átomos de carbono (C_{1-10}) de configuración cíclica lineal, ramificada, saturada y combinaciones de los mismos, unidos a la estructura molecular madre mediante un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi y similares. por "alcoxi inferior" se entienden los grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, el alcoxi C_{1-3} es un grupo alcoxi que abarca alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada una de estas fracciones puede estar opcionalmente sustituida como se define en la presente memoria.

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "aromático" o "arilo" se refieren a un radical con 6 a 14 átomos de anillo (por ejemplo, aromático C_{6-14} o arilo C_{6-14}) que tiene al menos un anillo con un sistema de electrones π conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). En algunas realizaciones, el arilo es un grupo arilo C_{6-10} . Por ejemplo, los radicales bivalentes formados a partir de derivados bencénicos sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenilénicos sustituidos. En otras realizaciones, los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-il" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "de 6 a 14 arilos" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 6 a 14 átomos de anillo" significa que el grupo arilo puede constar de 6 átomos de anillo, 7 átomos de anillo, etc., hasta 14 átomos de anillo inclusive. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). Los grupos arilo policíclicos incluyen bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos y similares. En un grupo multianillo, sólo se requiere que un anillo sea aromático, por lo que grupos tales como el indanilo se incluyen en la definición de arilo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, fenalenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo, indolilo, indanilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una fracción arilo puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada una de estas fracciones puede estar opcionalmente sustituida como se define en la presente memoria.

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "cicloalquilo" y "carbocicilo" se refieren cada uno a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse "cicloalqueno" si el carbociclo contiene al menos un doble enlace, o "cicloalquino" si el carbociclo contiene al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 13 átomos de anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-13}). Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "de 3 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 13 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede constar de 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., hasta 13 átomos de carbono inclusive. El término "cicloalquilo" también incluye las estructuras cíclicas con puentes y espirofusionadas que no contienen heteroátomos. El término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). Los grupos arilo policíclicos incluyen bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos y similares. En

algunas realizaciones, "cicloalquilo" puede ser un radical cicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, "cicloalquilo" puede ser un radical cicloalquilo C₃₋₅. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fracciones: Los grupos carbociclico C₃₋₆ incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Algunos ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₇ son el norbornilo (C₇). Entre los ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₈ se incluyen los grupos carbociclico C₃₋₇ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇), el cicloheptadienilo (C₇), el cicloheptatrienilo (C₇), el ciclooctilo (C₈), el biciclo[2.2.1]heptanilo, el biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Entre los ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₁₃ se incluyen los grupos carbociclico C₃₋₈ antes mencionados, así como el octahidro-1H indenilo, el decahidronaftalenilo, el espiro[4.5]decanilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilario, cicloalquilo, aralquilo, arilo, arilo, arilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfinato, sililo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), -P(=O)(R^a)(R^a), o -O-P(=O)(OR^a)₂ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada una de estas moléculas puede estar opcionalmente sustituida como se define en la presente memoria. Los términos "cicloalqueno" y "cicloalquino" reflejan la descripción anterior de "cicloalquilo", en la que el prefijo "alqu" se sustituye por "alqueno" o "alquino", respectivamente, y los términos "alqueno" o "alquino" son como se describen en la presente memoria. Por ejemplo, un grupo cicloalqueno puede tener de 3 a 13 átomos de anillo, tal como de 5 a 8 átomos de anillo. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquino puede tener de 5 a 13 átomos de anillo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere al flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Como se utiliza en la presente memoria, el término "haluro" o "halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquino" y "haloalcoxi" incluyen las estructuras alquilo, alqueno, alquino y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor, tales como, pero no limitados a, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo-2-fluoroetilo, y similares. Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino y alcoxi se definen en la presente memoria y pueden estar opcionalmente sustituidos según se define en la presente memoria.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroátomo" se refiere al oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y fósforo (P).

Como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo, que tiene uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede darse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C₁₋₄, que se refiere a la longitud total de la cadena, que en este ejemplo es de 4 átomos. Por ejemplo, un radical -CH₂OCH₂CH₃ se denomina heteroalquilo "C₄", que incluye el centro del heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena de átomos. La conexión con la estructura molecular original puede realizarse mediante ya sea un heteroátomo o de un carbono de la cadena heteroalquímica. Por ejemplo, una fracción de heteroalquilo que contiene N es un grupo en el que al menos uno de los átomos del esqueleto es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos del radical heteroalquilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Por ejemplo, los heteroalquilos también incluyen cadenas esqueléticas sustituidas con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-). Los grupos heteroalquilo ejemplares incluyen, sin limitación, éteres tales como metoxietanilo (-CH₂CH₂OCH₃), etoximetanilo (-CH₂OCH₂CH₃), (metoximetoxi)etanilo (CH₂CH₂OCH₂OCH₃), (metoximetoxi)metanilo (-CH₂OCH₂OCH₃) y (metoxietoxi)metanilo (-CH₂OCH₂CH₂OCH₃) y similares; aminas tales como (-CH₂CH₂NHCH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃) y similares.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos y similares) de 5-18 miembros (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5-18 miembros"). Los sistemas de anillos policíclicos heteroarílicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico como "de 5 a 18" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 5 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heteroarilo puede constar de 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta 18 átomos de anillo inclusive. En algunos casos, un heteroarilo puede tener de 5 a 14 átomos de anillo. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene, por ejemplo, radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-eno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridileno.

Por ejemplo, una fracción "heteroaromática" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos del radical

heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Los heteroarilos también incluyen sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido de nitrógeno (-O-), tales como los N-óxidos de piridinilo. El heteroarilo se une a la estructura molecular de origen a través de cualquier átomo del anillo o anillos.

"Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión a la estructura molecular de origen está en el anillo arilo o en el anillo heteroarilo, o en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclo en los que el punto de unión a la estructura molecular de origen está en el anillo heteroarilo. Para los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión a la estructura molecular de origen puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos de 1-4 en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos de 1-4 en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos de 1-4 en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzopiranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, isoquinolil, indolizil, isoxazolil, 5,8-methano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinil, naftiridinil, 1,6-naftiridinonil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinil, tiazolil, tiadiazolil, tiapiranil, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una fracción heteroarilo puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquilino, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), -P(=O)(R^a)(R^a), o -O-P(=O)(OR^a)₂ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada una de estas fracciones puede estar opcionalmente sustituida como se define en la presente memoria.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "administrar" se refiere a la administración oral, la administración como supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. Las vías de administración adecuadas para un paciente concreto dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección tratada o de la naturaleza de la terapia utilizada y de la naturaleza del compuesto activo.

La administración puede ser por cualquier vía adecuada, incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal.

Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, *etc.*

Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en la presente memoria se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales.

- 5 El compuesto de la invención puede administrarse solo o puede coadministrarse al paciente. Por coadministración se entiende la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). De este modo, los preparados también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

- 10 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, por vía tópica, formuladas como aplicadores sticks, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Los preparados orales incluyen comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, comprimidos para deshacer en la boca, sellos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, *etc.*, aptos para ser ingeridos por el paciente. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Los preparados en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, geles, por
15 ejemplo, soluciones de agua o agua/propilenglicol.

- Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Tales componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se describen con más detalle en U.S. Pat. Nos. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760. Las composiciones de la presente
20 invención también pueden administrarse en forma de microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas pueden administrarse mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, 1995 J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao 1995 Pharm. Res. 12:857-863); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles 1997 J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674).

- 25 Como se utilizan en la presente memoria, los términos "enfermedad", "afección" y "trastorno" se utilizan indistintamente en la presente memoria y se refieren a un estado del ser o estado de salud de un paciente o sujeto susceptible de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o procedimiento proporcionado en la presente memoria.

- Como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" de un agente activo se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad eficaz
30 de un compuesto de la invención puede variar en función de factores como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad tratada, el modo de administración y el paciente.

- Como se utilizan en la presente memoria, los términos "inhibición", "inhibir" y "que inhibe" y similares en referencia a una interacción con un inhibidor de una diana biológica (por ejemplo, JAK) se refiere a afectar negativamente (por
35 ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína en relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En las realizaciones, inhibición significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la concentración o los niveles de la proteína en relación con la concentración o el nivel de la proteína en ausencia del inhibidor. En las realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. En las realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana concreta. La inhibición incluye, al menos en parte, el bloqueo parcial o total de la estimulación, la disminución, prevención o retraso de la
40 activación, o la inactivación, desensibilización o regulación a la baja de la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En las realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana resultante de una interacción directa (por ejemplo, un inhibidor se une a la proteína diana). En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana a partir de una interacción indirecta (por ejemplo, un inhibidor se une a una proteína que activa la proteína diana, impidiendo así la
45 activación de la proteína diana).

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "aislado" o "purificado" se refieren a un material que está sustancial o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad por lo general se determinan mediante técnicas de química analítica tales como la electroforesis en gel de poliacrilamida o la cromatografía líquida de alto rendimiento.

- 50 Como se utiliza en la presente memoria, una "forma farmacéuticamente aceptable" de un compuesto divulgado incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente etiquetados de los mismos. En una realización, una "forma farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos y derivados isotópicamente marcados de los mismos. En algunas realizaciones, una "forma farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se
55 limita a, isómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, profármacos y derivados isotópicamente marcados de los mismos.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son,

dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los sujetos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido perclorato o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico o el ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos utilizados en la técnica como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. En algunas realizaciones, los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación de los compuestos divulgados, o por separado, como por ejemplo haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre de un compuesto de origen con una base o ácido adecuados, respectivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en su caso, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable puede elegirse entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un "solvato" (por ejemplo, un hidrato). Como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a compuestos que incluyen además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser de un compuesto divulgado o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un "hidrato". Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos que, por ejemplo, pueden incluir de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4, moléculas de disolvente o de agua. Se entenderá que el término "compuesto", como se utiliza en la presente memoria, abarca el compuesto y los solvatos del compuesto, así como las mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un profármaco. Como se utiliza en la presente memoria, el término "profármaco" (o "profármaco") se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para dar lugar a un compuesto divulgado o a una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis (por ejemplo, hidrólisis en sangre). En determinados casos, un profármaco tiene propiedades físicas y/o de administración mejoradas con respecto al compuesto original. Los profármacos pueden aumentar la biodisponibilidad del compuesto cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, permitiendo una mayor absorción en la sangre tras la administración oral) o que potencian la administración a un compartimento biológico de interés (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con el compuesto original. Los profármacos ejemplares incluyen derivados de un compuesto divulgado con solubilidad acuosa potenciada o transporte activo a través de la membrana intestinal, en relación con el compuesto original.

El compuesto profármaco ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7- 9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una discusión de los 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. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Las formas de profármacos suelen ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo mamífero. (Véase, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, California, 1992). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados ácidos bien conocidos, tales como, por

ejemplo, ésteres preparados por reacción de los ácidos originales con un alcohol adecuado, amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina, grupos básicos reaccionados para formar un derivado base acilado, etc. Otros derivados de profármacos pueden combinarse con otras características descritas en la presente memoria para mejorar la biodisponibilidad. Como tales, los expertos en la técnica apreciarán que algunos de los compuestos divulgados actualmente que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos con una fracción de carbonato, carbamato, amida o éster alquílico unida covalentemente a cualquiera de los sustituyentes anteriores descritos en la presente memoria.

Las ventajas ejemplares de un profármaco pueden incluir, pero no se limitan a, sus propiedades físicas, como una solubilidad en agua potenciada para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto original, o puede mejorar la absorción desde el tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para el almacenamiento a largo plazo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término excipiente, portador o diluyente "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, que interviene en llevar o transportar el agente farmacéutico en cuestión de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y fécula de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como el propilenglicol; polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno y óxido de polipropileno, así como colorantes, agentes desmoldeantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluyendo, pero no limitado a humanos, primates no humanos, roedores y similares, que van a ser el receptor de un tratamiento particular. Un sujeto al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (por ejemplo, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un lactante, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos no humanos (por ejemplo, primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros), roedores (por ejemplo, ratas y/o ratones), etc. En determinadas realizaciones, el animal no humano es un mamífero. El animal no humano puede ser macho o hembra en cualquier fase de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico. Por lo general, los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en el presente documento en referencia a un sujeto humano.

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "tratamiento" o "tratar" una enfermedad o trastorno se refieren a un procedimiento para reducir, retrasar o mejorar dicha afección antes o después de que se haya producido. El tratamiento puede dirigirse a uno o más efectos o síntomas de una enfermedad y/o de la patología subyacente. El tratamiento puede ser cualquier reducción y puede ser, pero no se limita a, la ablación completa de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad. De este modo, tratar o tratamiento se refiere a cualquier indicio de éxito en la terapia o mejora de una lesión, enfermedad, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como la reducción, remisión, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentizar el ritmo de degeneración o declive; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, por ejemplo, los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. En comparación con un control equivalente no tratado, tal reducción o grado de mejora puede ser de al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %, medido mediante cualquier técnica estándar.

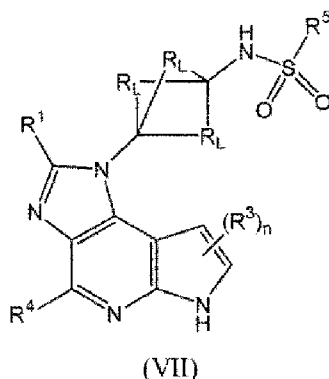
Los procedimientos de tratamiento incluyen la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria. La etapa de administración puede ser una sola administración o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de diversos factores, tales como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración del compuesto, la actividad de las composiciones utilizadas en el tratamiento o una combinación de los mismos. También se apreciará que la dosificación eficaz de un agente utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un régimen de tratamiento particular. Pueden producirse cambios en la dosificación y hacerse evidentes mediante ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos, puede ser necesaria la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante un tiempo suficientes para tratar al paciente.

Descripción detallada de la invención

La invención se basa en un descubrimiento inesperado de una nueva clase de terapéuticos JAK1 selectivos y potentes, disponibles por vía oral y/o tópica. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos y procedimientos de preparación y uso de los mismos. Los inhibidores de JAK1 divulgados en la presente memoria mostraron perfiles excepcionales de potencia y selectividad.

Más específicamente, los nuevos inhibidores de JAK1 divulgados en la presente memoria disfrutaban de una potencia mejorada como lo demuestran las afinidades de unión superiores a JAK1 (por ejemplo, IC₅₀ de aproximadamente 3-45 nM) y el potencial para efectos secundarios hematopoyéticos reducidos como lo demuestra su excelente especificidad (por ejemplo, IC₅₀ de JAK2 >20x JAK1).

En un aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):



en la que

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo no sustituido C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃), OR', COOR' y CONR'R'';

cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo no sustituido C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃), OR', COOR' y CONR'R'';

R⁴ es un grupo seleccionado entre hidrógeno (por ejemplo, F, Cl), halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, C₁-C₃) no sustituido, OR' y NHR';

R⁵ es R^x o NR^xR^y, en los que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre H, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C₂-C₉), arilo (por ejemplo, arilo C₄-C₁₀), heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo C₃-C₉) y R^x y R^y pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo, de 3 a 4 miembros), y opcionalmente sustituido con uno o más de los halógenos (por ejemplo, F, Cl), CN, OR', NR'R'', alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, CHF₂, CF₃), cianoalquilo (por ejemplo, CH₂CN), hidroxialquilo (por ejemplo, CH₂OH) y alcoxialquilo (por ejemplo, CH₂O-alquilo); siempre que cuando R⁵ sea R^x.R^x no sea H (es decir, R⁵ no sea H);

en el que alquilo se selecciona de alquilo C₁-C₁₀; cicloalquilo se selecciona de cicloalquilos que tienen desde 3 a 13 átomos de anillo; heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilos C₂-C₉; arilo se selecciona de arilos que tienen de 6 a 14 átomos de anillo; heteroarilo se selecciona de heteroarilos que tienen un anillo aromático monocíclico o policíclico de 5-18 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre;

cada R_L es independientemente (CH₂)_m y m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ no sustituido (por ejemplo, C₁-C₃) y R' y R'' pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo, de 3 o 4 miembros); y

n es 1 o 2,

o una sal, éster, hidrato, solvato, estereoisómero o derivado isotópicamente marcado del mismo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones de (VII), todos los m's son el mismo número entero seleccionado entre 1, 2 y 3.

En determinadas realizaciones de (VII), todos los m's no son el mismo número entero seleccionado entre 1, 2 y 3.

En determinadas realizaciones de (VII), cada m es 1 (es decir, formando una fracción [1,1,1]-bicíclica).

En determinadas realizaciones de (VII), cada m es 2 (es decir, formando una fracción [2,2,2]-bicíclica).

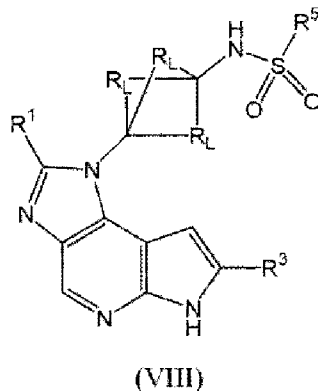
En determinadas realizaciones de (VII), R^4 es H.

En determinadas realizaciones de (VII), R^1 es H.

En determinadas realizaciones de (VII), R^1 es metilo.

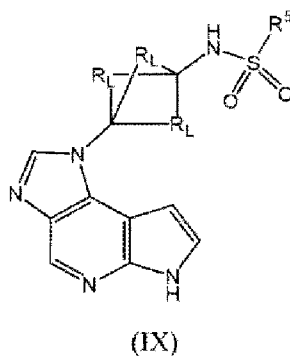
5 En determinadas realizaciones de (VII), n es 1.

En determinadas realizaciones de (VII), R^4 es H y n es 1, y el compuesto tiene la fórmula estructural (VIII):

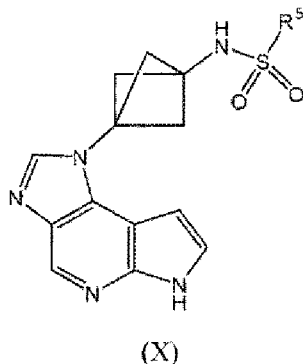


En determinadas realizaciones de (VIII), R^1 es metilo y R^3 es H.

10 En determinadas realizaciones de (VIII), tanto R^1 como R^3 son H, teniendo la fórmula estructural (IX):



En determinadas realizaciones de (IX), cada R_L es CH_2 , y el compuesto tiene la fórmula estructural (X):



En determinadas realizaciones de (X), R^5 es R^x .

15 En determinadas realizaciones de (X), R^x es un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado (por ejemplo, C_1 - C_3), opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, F, Cl), alcoxi C_1 - C_6 (por ejemplo, C_1 - C_3), CN o amino.

En determinadas realizaciones de (X), R^x es un alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado.

En determinadas realizaciones de (X), R^x es n-propilo o isopropilo.

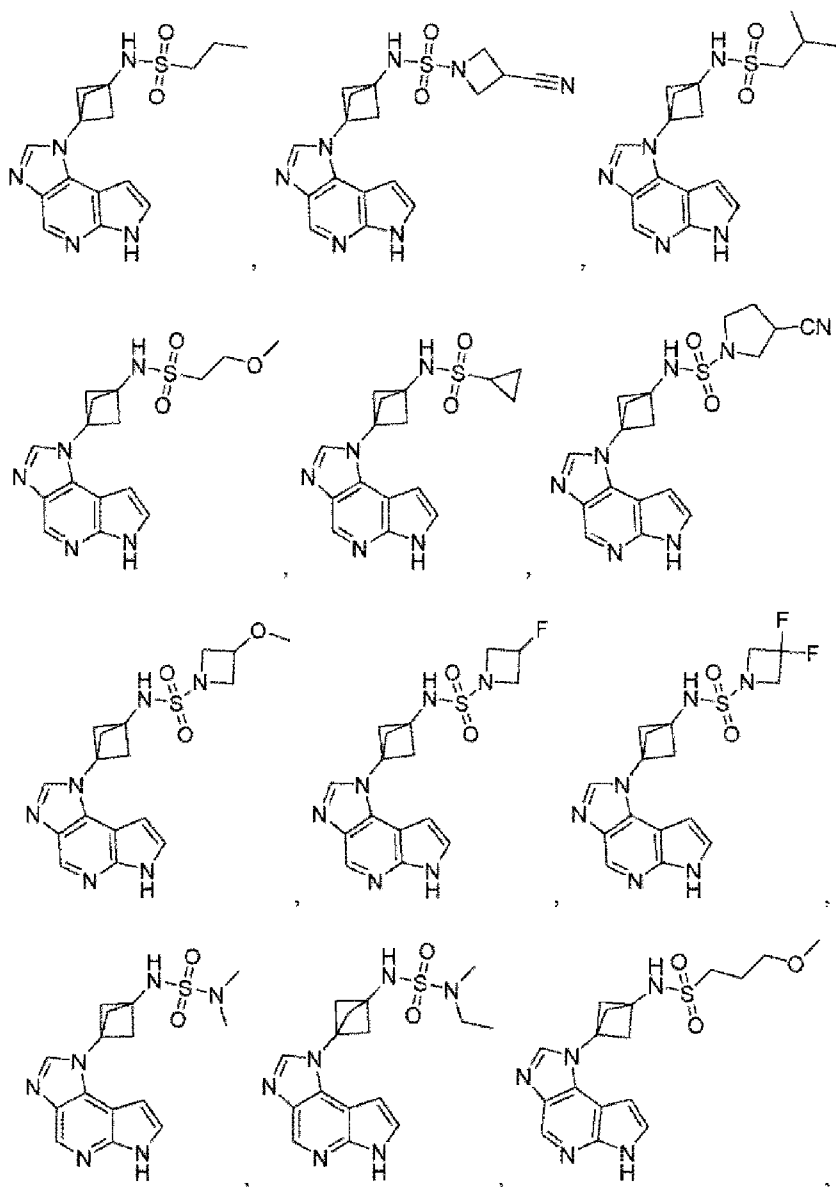
En determinadas realizaciones de (X), R^y es NR^xR^y .

En determinadas realizaciones de (X), uno de R^x y R^y es H.

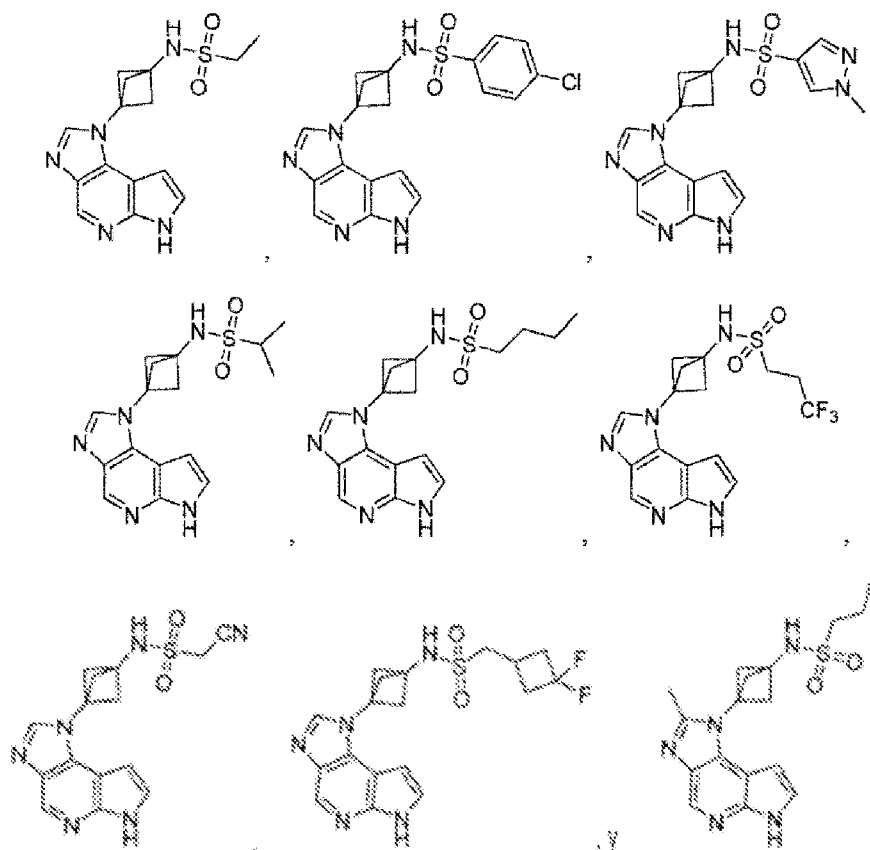
5 En determinadas realizaciones, R^x y R^y juntos, junto con N en NR^xR^y , forman un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros por ejemplo, 3, 4 o 5 miembros), opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno (por ejemplo, F, Cl), CN, OR^1 , NR^1R^2 , alquilo (por ejemplo, alquilo C_1 - C_6), haloalquilo (por ejemplo, CHF_2 , CF_3), cianoalquilo (por ejemplo, CH_2CN), hidroxialquilo (por ejemplo CH_2OH) y alcoxialquilo (por ejemplo, CH_2O -alquilo).

En determinadas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 4 miembros.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de una lista de ejemplos no limitantes de seleccionados entre:

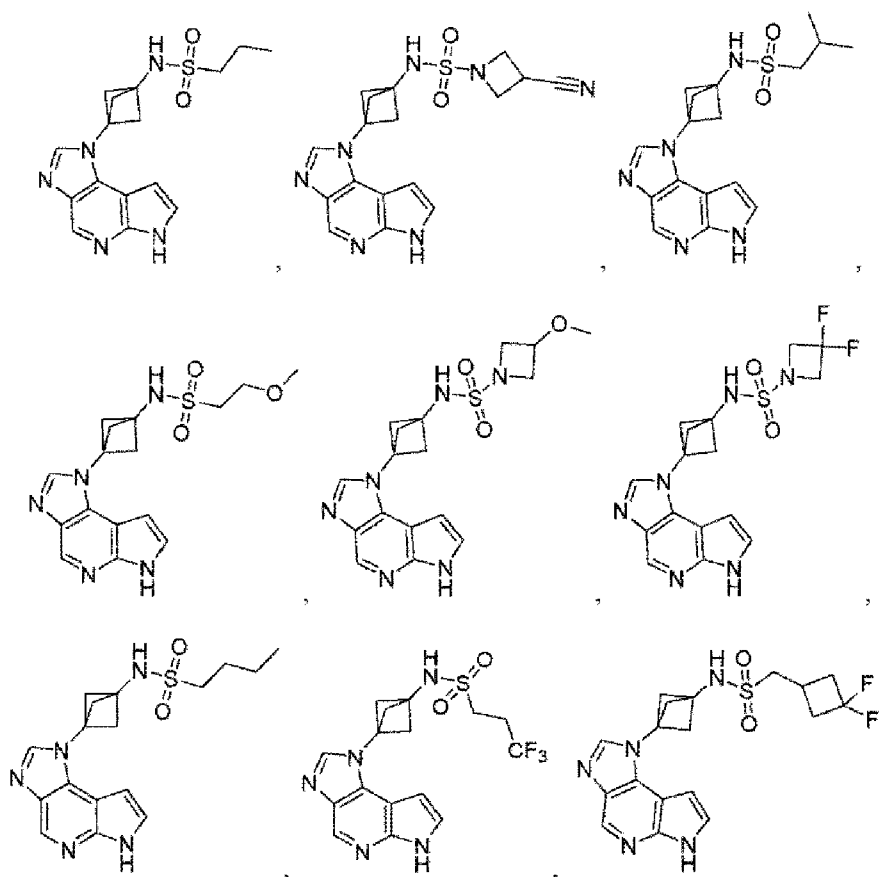


15



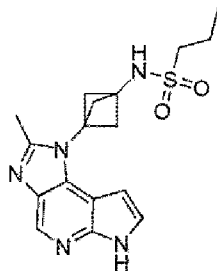
5

en particular seleccionados entre:



10

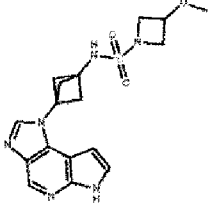
y



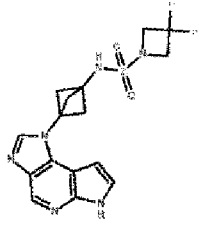
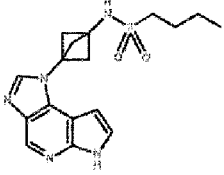
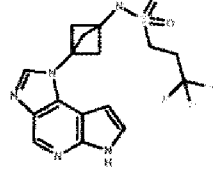
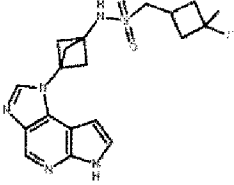
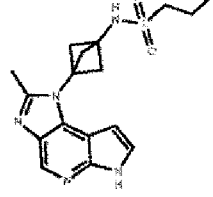
En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **1**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **4**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **5**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **6**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **21**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **23**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **31**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **32**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **46**. En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula estructural del compuesto **48**.

Tabla 1A. Compuestos ejemplares

Ejemplo/ Compuesto No.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
1	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida	
4	3-Ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-yl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida	
5	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metilpropano-1-sulfonamida	

6	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxietanosulfonamida	
21	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxiazetidina-1-sulfonamida	

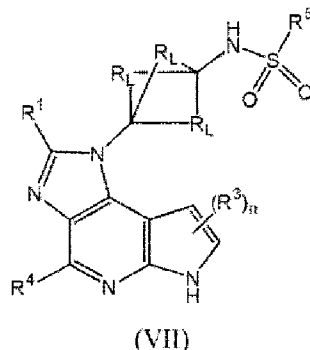
(continuación)

Ejemplo/ Compuesto No.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
23	3,3-Difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida	
31	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butano-1-sulfonamida	
32	3,3,3-Trifluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida	
46	1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanosulfonamida	
48	N-(3-(2-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida	

Como se discute en la presente memoria, los compuestos isotópicos derivados que tienen uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de deuterio se contemplan en la invención presentada. En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de deuterio. En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención tiene un átomo de hidrógeno sustituido por un átomo de deuterio. En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención tiene más de un átomo de hidrógeno sustituido por un átomo de deuterio.

En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención divulgada en la presente memoria, eficaz para tratar o reducir una o más enfermedades o trastornos, en un mamífero, incluido un ser humano, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto (VII) para su uso en un procedimiento para tratar o reducir una enfermedad o trastorno, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):



en la que

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3) no sustituido, OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;

cada R^3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3) no sustituido, OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;

R^4 es un grupo seleccionado entre hidrógeno (por ejemplo, F, Cl), halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, C_1-C_3) no sustituido, OR' y NHR' ;

R^5 es R^x o NR^xR^y , en los que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre H, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C_2-C_9), arilo (por ejemplo, arilo C_4-C_{10}), heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo C_3-C_9) y R^x y R^y pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros (por ejemplo, de 3 a 4 miembros), y opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno (por ejemplo, F, Cl), CN, OR' , $NR'R''$, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, CHF_2 , CF_3), cianoalquilo (por ejemplo, CH_2CN), hidroxialquilo (por ejemplo, CH_2OH) y alcóxialquilo (por ejemplo, CH_2O -alquilo); siempre que cuando R^5 sea R^x , R^x no sea H (es decir, R^5 no sea H);

en el que alquilo se selecciona de alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo se selecciona de cicloalquilos que tienen desde 3 a 13 átomos de anillo; heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilos C_2-C_9 ; arilo se selecciona de arilos que tienen de 6 a 14 átomos de anillo; heteroarilo se selecciona de heteroarilos que tienen un anillo aromático monocíclico o policíclico de 5-18 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre;

cada R_L es independientemente $(CH_2)_m$ y m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 no sustituido (por ejemplo, C_1-C_3) y R' y R'' pueden formar juntos un anillo de 3- a 7 miembros (por ejemplo, de 3- o 4 miembros); y

n es 1 o 2,

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico del mismo, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, eficaz para tratar o reducir una o varias enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas y cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado, en un mamífero, incluido un ser humano.

En otro aspecto más, la invención se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del compuesto (VII-X) para su uso en un procedimiento para tratar o reducir una enfermedad o trastorno, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente memoria, en el que la enfermedad o trastorno es una o más de las enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas y cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir una enfermedad autoinmunitaria.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona de entre: asma, alergias, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), endocrinopatías (por ejemplo, diabetes de tipo 1 y enfermedad de Graves), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS)), trastorno del espectro autista, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barré, trastorno obsesivo-compulsivo,

- neuritis óptica, degeneración retiniana, síndrome del ojo seco DES, Síndrome de Sjogren, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), enfermedades vasculares (por ejemplo, hipoacusia autoinmunitaria, vasculitis sistémica y aterosclerosis), enfermedades cutáneas (por ejemplo, acné vulgar, dermatomiositis, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculitis, vitiligo y alopecias), tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Cushing, Enfermedad de Addison, hepatitis crónica activa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, pénfigo, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), enfermedad de injerto contra huésped (GVDH), o una enfermedad o trastorno relacionado con las mismas.
- 5 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad o trastorno relacionado.
- En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir una enfermedad autoinmunitaria, o una enfermedad o trastorno relacionado.
- 15 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir una enfermedad inmunomediada, o una enfermedad o trastorno relacionado.
- En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir el cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado.
- En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso de la invención es útil para tratar o reducir una o más de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, Crohn, colitis ulcerosa, DES, vitiligo, alopecia areata, alopecia total.
- 20 En otro aspecto, la invención se refiere generalmente al uso de un compuesto divulgado en la presente memoria y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.
- En determinadas realizaciones de tal uso, la enfermedad o trastorno es una o más de las enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas y cáncer.
- 25 En determinadas realizaciones de tal uso, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria.
- En determinadas realizaciones de dicho uso, la enfermedad o trastorno se selecciona de entre: asma, alergias, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), endocrinopatías (por ejemplo, diabetes tipo 1 y enfermedad de Graves), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS), trastorno del espectro autista, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barré, trastorno obsesivo-compulsivo, neuritis óptica, degeneración retiniana, síndrome del ojo seco DES, Síndrome de Sjogren, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), enfermedades vasculares (por ejemplo, hipoacusia autoinmunitaria, vasculitis sistémica y aterosclerosis), enfermedades cutáneas (por ejemplo, acné vulgar, dermatomiositis, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculitis, vitiligo y alopecias), tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Cushing, Enfermedad de Addison, hepatitis crónica activa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, pénfigo, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), enfermedad de injerto contra huésped (GVDH), o una enfermedad o trastorno relacionado con las mismas.
- 30 En determinadas realizaciones de dicho uso, la enfermedad o trastorno es una o más de las siguientes: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, Crohn, colitis ulcerosa, DES, vitiligo, alopecia areata, alopecia total.
- En determinadas realizaciones del uso, el medicamento es para administración oral.
- 45 En determinadas realizaciones del uso, el medicamento es para administración tópica.
- El término "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o afección caracterizada por una inflamación aberrante, por ejemplo, un aumento del nivel de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no padece una enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o procedimiento descrito en la presente memoria incluyen enfermedades autoinmunitarias, lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, enfermedad celíaca,
- 50
- 55

prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperusión, lesión por isquemia reperusión, accidente cerebrovascular, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis, esclerodermia y dermatitis atópica. Con frecuencia, estas afecciones están inextricablemente entrelazadas con otras enfermedades, trastornos y afecciones. Una lista no limitativa de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la inflamación que pueden, por ejemplo, estar causados por citocinas inflamatorias, incluye artritis, insuficiencia renal, lupus, asma, psoriasis, colitis, pancreatitis, alergias, fibrosis, complicaciones quirúrgicas (por ejemplo, cuando las citocinas inflamatorias impiden la curación), anemia y fibromialgia. Otras enfermedades y trastornos que pueden asociarse a la inflamación crónica son la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca congestiva, los accidentes cerebrovasculares, la estenosis de la válvula aórtica, la arteriosclerosis, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la dermatitis alérgica de contacto y otros eczemas, la esclerosis sistémica, los trasplantes y la esclerosis múltiple. Algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente para las que un compuesto de la presente divulgación puede ser particularmente eficaz (debido, por ejemplo, a las limitaciones de las terapias actuales) se describen con más detalle a continuación.

El término "enfermedad autoinmunitaria" se refiere a una enfermedad o afección en la que el sistema inmunitario de un sujeto tiene una respuesta inmunitaria aberrante contra una sustancia que normalmente no provoca una respuesta inmunitaria en un sujeto sano. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o procedimiento descrito en la presente memoria incluyen acné vulgar, encefalomiелitis aguda diseminada, leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), alopecia areata, alopecia total, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-MBG/anti-MBT, síndrome antifosfolípido, angioedema autoinmunitario, anemia aplásica autoinmunitaria, disautonomía autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hiperlipidemia autoinmunitaria, inmunodeficiencia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, miocarditis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide buloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, osteomielitis multifocal crónica recurrente, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/ penfigoide benigno de las mucosas, enfermedad de Crohn, síndrome de Gogans, enfermedad de la aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis por coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Cushing, neuropatías desmielinizantes, depresión, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, síndrome del ojo seco DES (queratoconjuntivitis seca), endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mixta esencial, encefalomiелitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiitis, enfermedad de injerto contra huésped (GVDH), enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestationis, hidradenitis supurativa, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), dermatomiositis juvenil (JDM), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad IgA lineal, lupus, enfermedad de Lyme crónica, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple (MS), miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a estreptococos, degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobulinuria paroxística nocturna p, síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), síndromes poliglandulares autoinmunitarios de tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, psoriasis en placas, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de eritrocitos, fenómeno de Raynauds, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad espermática & testicular, síndrome de la persona rígida, vasculopatía asociada al estimulador de genes de interferón (STING) con inicio durante la infancia (SAVI), endocarditis bacteriana subaguda, síndrome de Susac, oftalmia simpática, lupus eritematoso sistémico (SLE), arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica, síndrome de Tolosa-Hunt, rechazo de trasplantes (rechazo de trasplantes de aloinjertos), mielitis transversa, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobullosa, vitiligo o granulomatosis de Wegener.

El término "enfermedad inmunomediada" se refiere a enfermedades inflamatorias crónicas perpetuadas por anticuerpos e inmunidad celular. Las enfermedades inmunomediadas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, el asma, las alergias, la artritis (por ejemplo, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante), la

artritis juvenil, las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn), las endocrinopatías (por ejemplo, la diabetes de tipo 1 y la enfermedad de Graves), las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS)), trastorno del espectro autista, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barré, trastorno obsesivo-compulsivo, neuritis óptica, degeneración retiniana, síndrome del ojo seco DES, Síndrome de Sjogren, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), enfermedades vasculares (por ejemplo, hipoacusia autoinmunitaria, vasculitis sistémica y aterosclerosis), y enfermedades de la piel (por ejemplo, acné vulgar dermatomiositis, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculitis, vitíligo y alopecias). Tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, hepatitis crónica activa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, pénfigo, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

El término "cáncer" como se utiliza en la presente memoria se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasma o tumores malignos encontrados en mamíferos, por ejemplo, humanos, incluyendo cánceres hematológicos leucemia, y linfomas, T-ALL, cánceres sólidos tales como carcinomas y sarcomas. Algunos cánceres ejemplares son el cáncer de sangre, el cáncer cerebral, el glioma, el glioblastoma, el neuroblastoma, el cáncer de próstata, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas, el cáncer de cuello de útero, el cáncer gástrico, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón y el cáncer de cabeza. Cánceres ejemplares incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, Meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas. Ejemplos adicionales son las neoplasias mieloproliferativas, el carcinoma de tiroides, el colangiocarcinoma, el adenocarcinoma pancreático, el melanoma cutáneo, el adenocarcinoma de colon, el adenocarcinoma de recto, el adenocarcinoma de estómago, el carcinoma esofágico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer de testículo, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular o cáncer de próstata.

Los compuestos marcados isotópicamente también están dentro del alcance de la presente divulgación. Como se utiliza en la presente memoria, un "compuesto marcado isotópicamente" o "derivado isotópico" se refiere a un compuesto divulgado en la actualidad, incluidas sus sales farmacéuticas y profármacos, tal como se describen en la presente memoria, en el que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados actualmente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

Etiquetando isotópicamente los compuestos divulgados actualmente, los compuestos pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los compuestos tritados (^3H) y marcados con carbono-14 (^{14}C) son particularmente preferibles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados, tales como el deuterio (^2H), puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por tanto, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, incluidas las sales farmacéuticas, ésteres y profármacos de los mismos, pueden prepararse por cualquier medio conocido en la técnica.

Además, la sustitución del hidrógeno normalmente abundante (^1H) por isótopos más pesados tal como el deuterio puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas, por ejemplo, como resultado de propiedades mejoradas de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME), creando fármacos con eficacia, seguridad y/o tolerabilidad mejoradas. También pueden obtenerse beneficios de la sustitución del normalmente abundante ^{12}C por ^{13}C . (Véanse, los documentos WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 y WO 2007/016431).

Los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de un compuesto divulgado actualmente (por ejemplo, enantiómeros R y S), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención, tras su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 95 % ("sustancialmente pura"), que se utiliza o formula a continuación como se describe en la presente memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una pureza superior al 99 %.

Los solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención también se contemplan en la presente memoria. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los hidratos.

Pueden encontrarse consideraciones generales sobre formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales procedimientos preparatorios incluyen las etapas de llevar un compuesto descrito en la presente memoria (el "ingrediente activo") en asociación con un portador y/o uno o más ingredientes accesorios, y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se utiliza en la presente memoria, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos descritos en la presente memoria o los derivados los mismos se mezclan con al menos un excipiente (o portador) inerte habitual, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (i) cargas o extensores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (ii) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (iii) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (iv) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio, (v) retardadores de la disolución, como por ejemplo, parafina, (vi) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (vii) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (viii) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (ix) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como los recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares. Además de estos diluyentes inertes, la composición también puede incluir agentes adicionales, tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes o perfumantes.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la presente divulgación variarán, dependiendo de la identidad, tamaño, y/o condición del sujeto tratado y además dependiendo de la vía por la cual la composición se va a administrar. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de principio activo.

La cantidad exacta de un compuesto necesaria para lograr una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del compuesto o compuestos particulares, el modo de administración y similares. La dosificación deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la dosificación deseada puede administrarse mediante múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto para la administración una o más veces al día a un humano adulto de 70 Kg puede comprender aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 3.000 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10

mg, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg) de un compuesto por forma de dosificación unitaria.

- 5 En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria puede administrarse a niveles de dosificación suficientes para proporcionar desde aproximadamente 0,001 mg/Kg a aproximadamente 1.000 mg/Kg (por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 mg/Kg a aproximadamente 1.000 mg/Kg, desde aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 1.000 mg/Kg, desde aproximadamente 1 mg/Kg a aproximadamente 1.000 mg/Kg, desde aproximadamente 0,001 mg/Kg a aproximadamente 100 mg/Kg, desde aproximadamente 0,001 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, desde aproximadamente 0,001 mg/Kg a aproximadamente 1 mg/Kg, desde aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 40 mg/Kg, desde aproximadamente 0,5 mg/Kg a aproximadamente 30 mg/Kg, desde aproximadamente 0,01 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, desde aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 10 mg/Kg, o desde aproximadamente 1 mg/Kg a aproximadamente 25 mg/Kg) del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, el régimen de dosificación se continúa durante días, semanas, meses o años.

Se apreciará que los intervalos de dosis descritos en la presente memoria proporcionan orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que se va a administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente puede ser determinada por un médico o experto en la técnica y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

- 20 También se apreciará que un compuesto o composición farmacéutica, como se describe en la presente memoria, puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En determinadas realizaciones, un compuesto o composición farmacéutica proporcionados en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción y/o modifican su distribución en el organismo. También se
- 25 apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes.

- El compuesto o la composición farmacéutica puede administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente. Se apreciará además que el agente terapéuticamente activo adicional utilizado en esta combinación puede administrarse conjuntamente en una única composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. La combinación concreta a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad de un compuesto proporcionado con el agente terapéuticamente activo adicional y/o el efecto terapéutico deseado que se va a conseguir. En general, se espera que los agentes terapéuticamente activos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas
- 30
- 35 realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

- Los agentes terapéuticamente activos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pequeñas moléculas orgánicas tales como compuestos farmacológicos, por ejemplo, compuestos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) según lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, pequeñas moléculas unidas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.
- 40

- Los materiales, composiciones y componentes divulgados en la presente memoria pueden usarse para, pueden usarse en conjunción con, pueden usarse en preparación para, o son productos de los procedimientos y composiciones divulgados. Se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien puede no divulgarse explícitamente la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos, cada una de ellas se contempla y describe específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se divulga y discute un procedimiento y se discuten una serie de modificaciones que pueden hacerse a una serie de moléculas incluidas en el procedimiento,
- 45
- 50 todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del procedimiento, y las modificaciones que son posibles se contemplan específicamente a menos que se indique específicamente lo contrario. Asimismo, se contempla y divulga específicamente cualquier subconjunto o combinación de los mismos. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta divulgación incluyendo, pero no limitado a, las etapas en los procedimientos que utilizan los compuestos o composiciones divulgados. De este modo, si hay una variedad de etapas adicionales que pueden realizarse, se
- 55 entiende que cada una de estas etapas adicionales puede realizarse con cualquier etapa de procedimiento específico o combinación de etapas de procedimiento de los procedimientos divulgados, y que cada tal combinación o subconjunto de combinaciones se contempla específicamente y debe considerarse divulgado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, los

enantiómeros *R* y *S*, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, se incluyen en esta invención.

- 5 Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de proporciones isoméricas pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando sólo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla mezclas que contengan proporciones de isómeros 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 o 100:0. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan proporciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.
- 10 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como el amino, o un grupo funcional ácido, como el carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activos apropiados, seguidas de la resolución de los
- 15 diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o procedimientos cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la práctica de la invención y no limitantes en modo alguno.

Ejemplos

Abreviaturas

- 20 A continuación se enumeran determinadas abreviaturas.

Metanol:	MeOH
Diclorometano:	DCM
Éter de petróleo:	PE
Acetato de etilo:	EtOAc
Trietilamina:	TEA
Hidróxido de sodio:	NaOH
Nitrógeno:	N ₂
Difenil fosforil azida:	DPPA
Cromatografía en capa fina:	TLC
Cromatografía líquida de alta resolución:	HPLC
<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina:	DIPEA
<i>N,N</i> -Dimetilformamida:	DMF
Cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo:	TsCl
Temperatura ambiente:	RT
Horas:	h

Métodos representativos de HPLC preparativa: (el caudal y el gradiente pueden variar)

A continuación se proporcionan procedimientos ejemplares para HPLC preparativa.

Procedimiento A: NH₄HCO₃:

- 25 (Columna: XBrige Prep C18 5 µm OBD 19*150 mm, PN 186002979; fase móvil: CH₃CN en agua (0,1 % de NH₄HCO₃) del 20 % al 60 %, caudal: 15 ml/min).

Procedimiento B:

(Columna: XBridge Prep C18 5 µm OBD 19*150 mm, PN 186002979; fase móvil: CH₃CN en agua (0,1 % de ácido fórmico) del 15 % al 40 %, caudal: 15 ml/min)

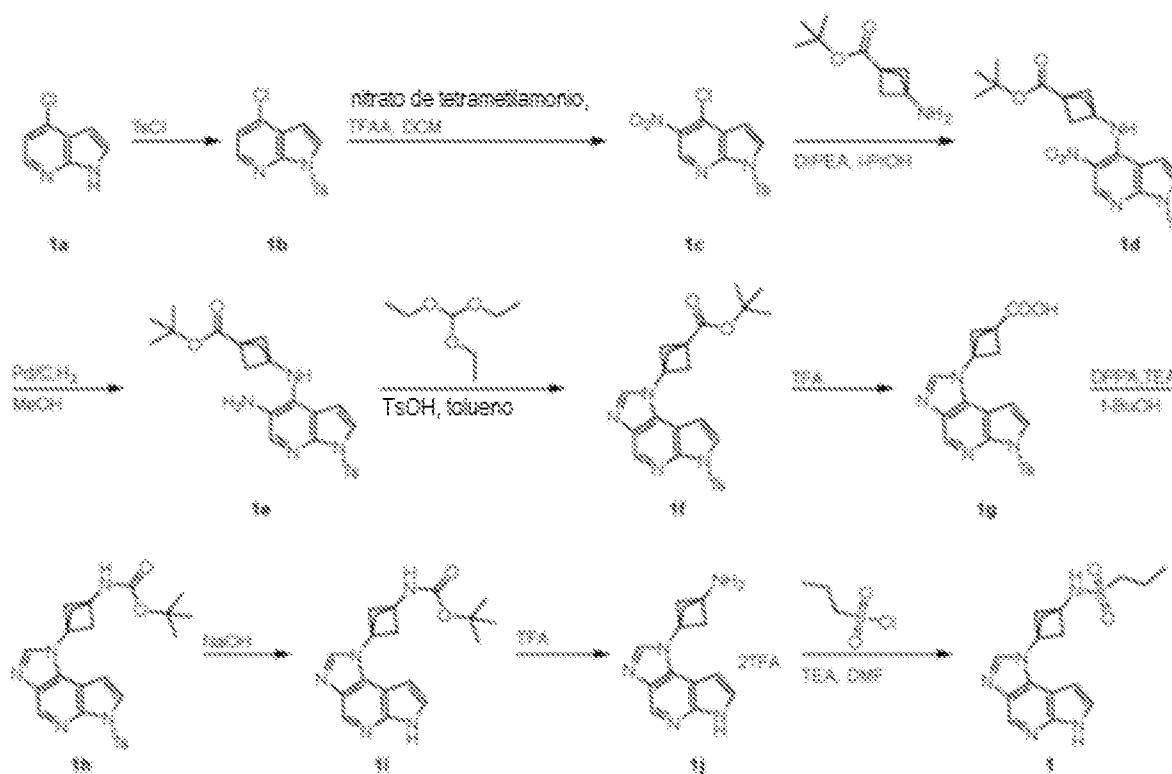
Métodos representativos de HPLC analítica

5 Procedimiento 1: Los análisis se realizaron en un HPLC-6120MS Agilent de la serie 1260. UHPLC Gradiente Largo Equivalente 5 % a 95 % de acetonitrilo (conteniendo 0.02 % de NH₄OAc) en agua tiempo de ejecución de 6,5 minutos con un caudal de 1,5 ml/min. Se utilizó una columna XBridge C18 (5 µm, 4,6*50 mm; PN 186003113) a una temperatura de 40 °C.

Procedimiento 2: Los análisis se realizaron en un HPLC-6120MS Agilent de la serie 1200. UHPLC Gradiente Largo
Equivalente 5 % a 95 % de acetonitrilo (conteniendo 0.1 % de ácido trifluoroacético) en agua tiempo de ejecución de
6,5 minutos con un caudal de 1.5 ml/min. Se utilizó una columna XBridge C18 (5 µm, 4,6*50 mm; PN 186003113) a
una temperatura de 40 °C.

Procedimiento 3: Los análisis se realizaron en un HPLC-6120MS Agilent de la serie 1260. UHPLC Gradiente Largo Equivalente 5 % a 95% de acetonitrilo (conteniendo 0.02 % de NH₄OAc) en agua tiempo de ejecución de 6,5 minutos con un flujo de 2 ml/min. Se utilizó una columna Diamonsil Plus C18 (5 µm, 4,6*30 mm Cat# 99436) a una temperatura de 40 °C.

Ejemplo 1



Etapa 1.. 4-Cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1b)

El compuesto **1a** (30 g, 0,2 mol) y TsCl (45 g, 0,24 mol) se disolvieron en una mezcla de acetona y agua (600 ml, V:V = 5:1) seguido de la adición de NaOH (11,8 g, 0,29 mmol) a 0 °C. Después de agitar a RT durante 1 h, la mezcla se concentró en 100 ml de disolvente y se enfrió con agua helada. El sólido formado se filtró y se secó para obtener el producto base como sólido de color blanco (52 g, 86 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

25 Etapa 2. 4-Cloro-5-nitro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1c)

A una mezcla del compuesto **1b** (5,0 g, 16,3 mmol) y 75 ml de DCM se le agregó nitrato de tetrabutilamonio (2,9 g, 21,3 mmol) en porciones a 0 °C seguido de anhídrido trifluoroacético (3,14 ml, 22,2 mmol) lentamente. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se agregaron a 0 °C otra porción de nitrato de tetrabutilamonio (0,58 g, 4,23 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,8 ml, 5,7 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua (30 ml X 2)

y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró en MeOH para obtener el producto base como sólido de color blanco (3,15 g, 55 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,76$ min, m/z (M+H)⁺ = 351,8.

Etapas 3. 3-((5-nitro-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1d)

- 5 El compuesto **1c** (500 mg, 1,42 mmol), 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (313 mg, 1,71 mmol) y DIPEA (276 mg, 2,13 mmol) se disolvieron en isopropanol (5 ml). La solución anterior se agitó a 120 °C durante 2 h. Tras enfriar, el sólido formado se recogió por filtración y se secó para obtener el producto base como sólido de color marrón (612 mg, 86 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,48 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapas 4. 3-((5-amino-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1e)

- 10 El compuesto **1d** (600 mg, 1,22 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml) seguido de la adición de Pd/C (48 mg, 10 % en peso) en una porción. La mezcla se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) para obtener el producto base como sólido de color blanco (258 mg, 46 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,64$ min, m/z (M+H)⁺ = 469,0.

Etapas 5. 3-(6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1f)

- 15 El compuesto **1e** (258 mg, 0,55 mmol), ortoformiato de trietilo (204 mg, 1,37 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en tolueno (6 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a 120 °C. Tras enfriar, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluir: PE:EtOAc = 1:1) para obtener el producto base en forma de sólido de color marrón (191 mg, 73 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).
- 20

Etapas 6. Ácido 3-(6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1g)

A una solución del compuesto **1f** (191 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó TFA (1 ml). Tras agitar durante 16 h a RT, la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener el producto base en bruto como sólido de color marrón (170 mg, rendimiento del 100 %). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,47$ min, m/z (M+H)⁺ = 423,0

- 25 Etapas 7. 3-(6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1h)

A una mezcla del compuesto **1g** (153 mg, 0,36 mmol) en *tert*-butanol (7,2 ml) se le agregó DPPA (130 mg, 0,47 mmol) y TEA (73 mg, 0,72 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a RT durante 30 minutos y después se elevó a 90 °C y se agitó durante otras 16 h. Tras enfriar, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluir: DCM:MeOH = 50:1) para obtener el producto base como sólido de color marrón (160 mg, 89 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,71$ min, m/z (M+H)⁺ = 494,0.

30

Etapas 8. 3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1i)

- 35 A una solución del compuesto **1h** (160 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml) se le agregó NaOH (300 mg, 7,5 mmol). Tras agitar durante 4 h a RT, se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluir: DCM:MeOH = 20:1) para obtener el producto base como sólido de color blanco (60 mg, 55 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 2,80 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

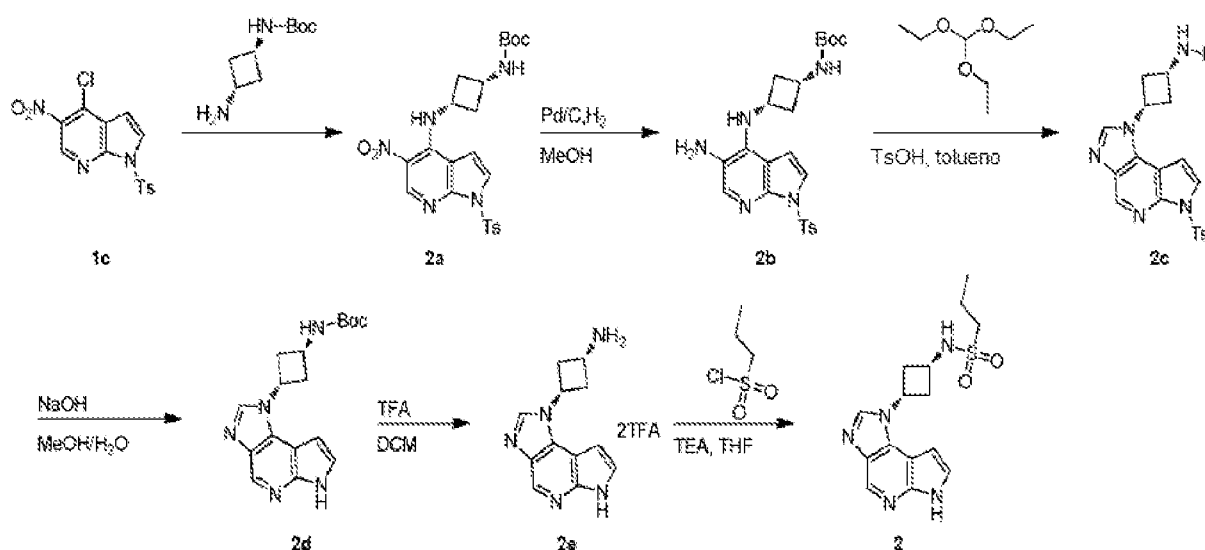
Etapas 9. 3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina 2,2,2-trifluoroacetato (1j)

- 40 A una solución del compuesto **1i** (60 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó TFA (0,5 ml). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener el producto base en bruto como sólido de color marrón (100 mg, rendimiento del 100 %). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 0,309$ min, m/z (M+H)⁺ = 240,0

Etapas 10. *N*-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (1)

- 45 A una solución del compuesto **1j** (40 mg, 0,16 mmol) y TEA (51 mg, 50 mmol) en DMF (1 ml) se agregó cloruro de propano-1-sulfonilo (28 mg, 0,5 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 3 h a RT, la mezcla se diluyó en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa. (Procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color blanco (10 mg, 18 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,71$ min, m/z (M+H)⁺ = 346,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,74 - 1,72 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

- 50 **Ejemplo 2 (no forma parte de la invención)**



Etapa 1. (*cis*-3-((5-nitro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (2a)

El compuesto **2a** (380 mg) se sintetizó con un rendimiento del 89 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la tercera etapa del ejemplo 1 con el compuesto **1c** (300 mg, 0,85 mmol) (*cis*-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo (191 mg, 1,02 mmol) como materiales de partida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2. (*cis*-3-((5-amino-1-tosil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (2b)

El compuesto **2b** (300 mg) se sintetizó en un 84 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la cuarta etapa del ejemplo 1 con el compuesto **2a** (380 mg, 0,76 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 1,63 min, m/z ($M+H$) $^+$ = 472,2

Etapa 3. (*cis*-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)carbamato de butilo (2e)

El compuesto **2c** (260 mg) se sintetizó con un rendimiento del 85 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la quinta etapa del ejemplo 1 con el compuesto **2b** (300 mg, 0,64 mmol) y trietoximetano (236 mg, 1,59 mmol) como materiales de partida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 4. (*cis*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (2d)

El compuesto **2d** (165 mg) se sintetizó en un 93 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la octava etapa del ejemplo 1 con el compuesto **2c** (260 mg, 0,54 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 1,47 min, m/z ($M+H$) $^+$ = 328,1.

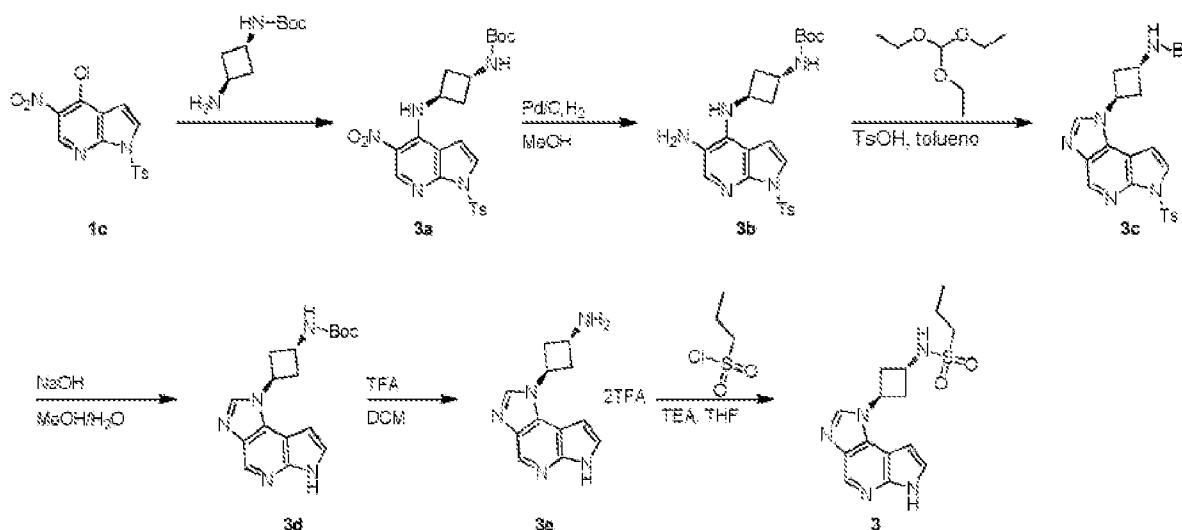
Etapa 5. *Cis*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)ciclobutanamina 2,2,2-trifluoroacetato (2e)

El compuesto **2e** (199 mg en bruto) se sintetizó en un 87 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la novena etapa del ejemplo 1 con el compuesto **2d** (165 mg, 0,50 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 0,22 min, m/z ($M+H$) $^+$ = 228,0.

Etapa 6. *N*-(*Cis*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)propano-1-sulfonamida 2

El ejemplo **2** (28,8 mg) se sintetizó con un rendimiento del 25 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **2e** (160 mg en bruto, 0,35 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (60 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,84 min, m/z ($M+H$) $^+$ = 334,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,6, 2,0 Hz, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 3,00 - 2,96 (m, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 3 (no forma parte de la invención)



Etapla 1. (*trans*-3-((5-nitro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (3a)

El compuesto **3a** (0,64 g) se sintetizó en un 89 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la primera etapa del ejemplo 2 con el compuesto **1c** (500 mg, 1,42 mmol) y (*trans*-3-aminociclobutil)carbamato de *terc*-butilo (318 mg, 1,71 mmol) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapla 2. (*trans*-3-((5-amino-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (3b)

El compuesto **3b** (0,45 g) se sintetizó con un rendimiento del 75 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la segunda etapa del ejemplo 2 con el compuesto **3a** (0,64 g, 1,28 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): *t_R* = 1,61 min, *m/z* (M+H)⁺ = 472,2.

Etapla 3. (*trans*-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (3c)

El compuesto **3c** (160 mg) se sintetizó con un rendimiento del 35 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la tercera etapa del ejemplo 2 con el compuesto **3b** (0,45 g, 0,95 mmol) y trietoximetano (432 mg, 2,91 mmol) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,37 (br s, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapla 4. (*trans*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (3d)

El compuesto **3d** (100 mg) se sintetizó con un rendimiento del 92 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la cuarta etapa del ejemplo 2 con el compuesto **3c** (160 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): *t_R* = 1,32 min, *m/z* (M+H)⁺ = 328,2.

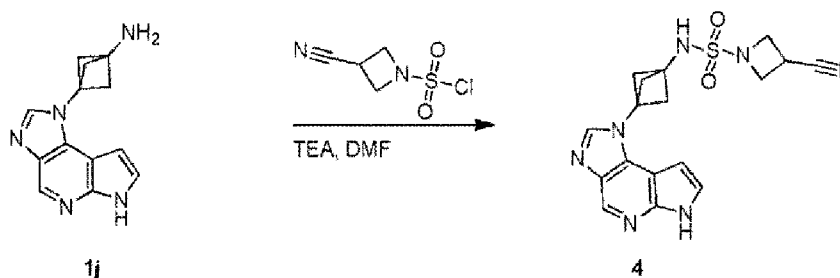
Etapla 5. 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutanamina 3e

El compuesto **3e** (60 mg en bruto) se sintetizó con un rendimiento del 43 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del quinto paso del ejemplo 2 con el compuesto **3d** (100 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. El producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 6. *N*-(*trans*-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)propano-1-sulfonamida (3)

El ejemplo **3** (29,6 mg) se sintetizó con un rendimiento del 34 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 2 con el compuesto **3e** (60 mg, 0,26 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (45 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): *t_R* = 2,68 min, *m/z* (M+H)⁺ = 334,0. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,27 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

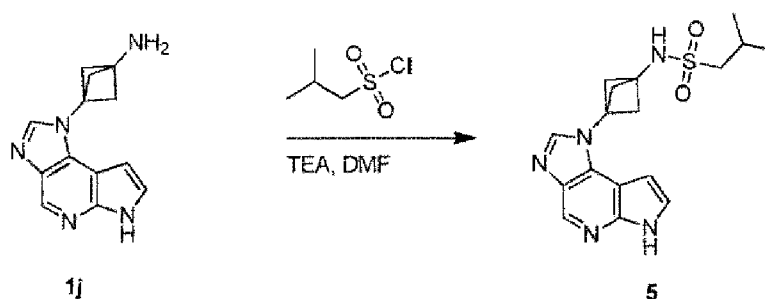
Ejemplo 4



3-Ciano-*N*-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (4)

El ejemplo **4** (22,6 mg) se sintetizó con un rendimiento del 28 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 3-cianoazetidina-1-sulfonilo (45 mg, 0,25 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,01$ min, m/z (M+H)⁺ = 384,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 2,70 (s, 6H).

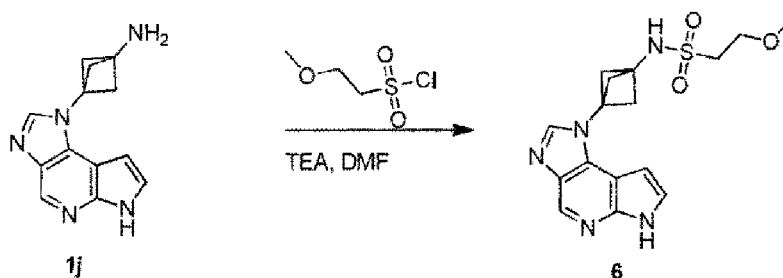
Ejemplo 5



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metilpropano-1-sulfonamida (5)

El ejemplo **5** (6,9 mg) se sintetizó con un rendimiento del 11 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (43 mg, 0,18 mmol) y cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo (34 mg, 0,22 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,10$ min, m/z (M+H)⁺ = 360,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H).

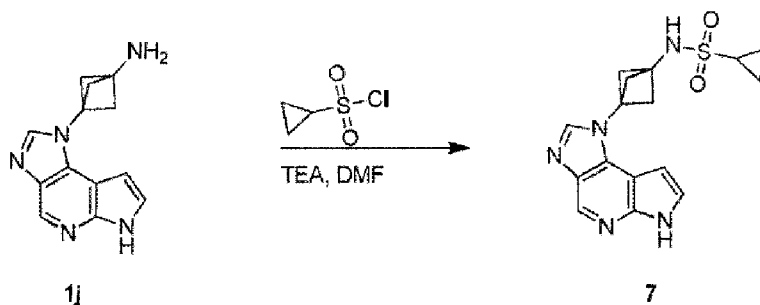
Ejemplo 6



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxietanosulfonamida (6)

El ejemplo **6** (21,1 mg) se sintetizó con un rendimiento del 31 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (45 mg, 0,19 mmol) y cloruro de 2-metoxietanosulfonilo (36 mg, 0,23 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,48$ min, m/z (M+H)⁺ = 362,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,70 (s, 6H).

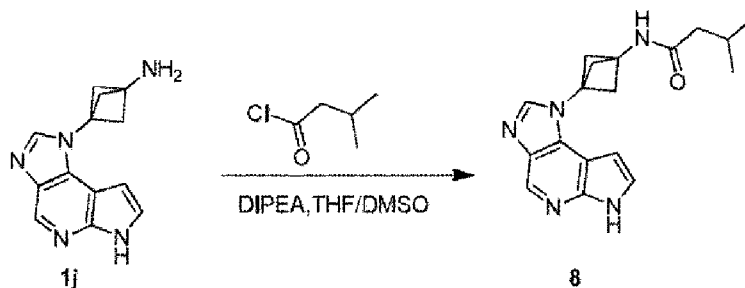
Ejemplo 7



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropanosulfonamida (7)

El ejemplo 7 (15,5 mg) se sintetizó con un rendimiento del 25 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **1j** (43 mg, 0,18 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (30 mg, 0,21 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,02$ min, m/z (M+H) $^+ = 344,1$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,69 - 2,67 (m, 1H), 1,05 - 1,00 (m, 4H).

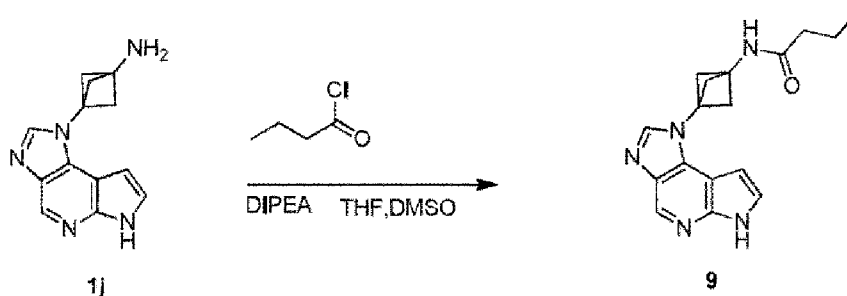
Ejemplo 8 (no forma parte de la invención)



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metilbutanamida (8)

El ejemplo 8 (17,3 mg) se sintetizó con un rendimiento del 26 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoilo (38 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,43$ min, m/z (M+H) $^+ = 324,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,0, 3,6$ Hz, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,00 - 1,99 (m, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

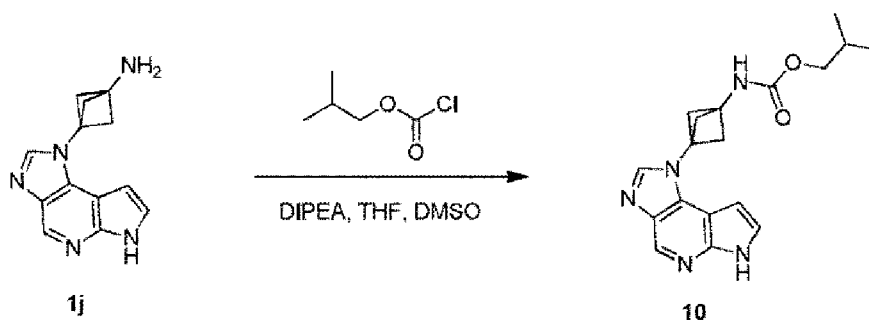
Ejemplo 9 (no forma parte de la invención)



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butiramida (9)

El ejemplo 9 (12,4 mg) se sintetizó con un rendimiento del 14 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de butirilo (53 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. El compuesto final se purificó por HPLC preparativa (procedimiento B). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,06$ min, m/z (M+H) $^+ = 310,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

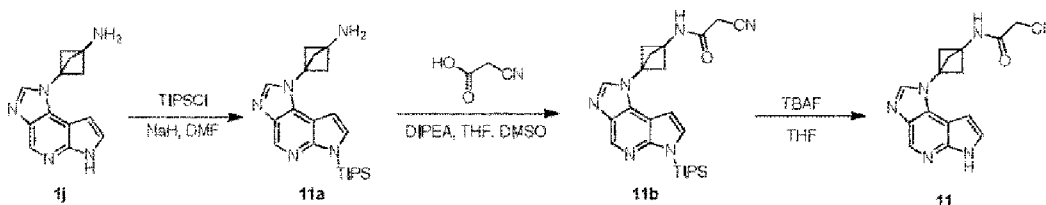
Ejemplo 10 (no forma parte de la invención)



(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de isobutilo (10)

El ejemplo **10** (2,3 mg) se sintetizó con un rendimiento del 3 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de carbono de isobutilo (31 mg, 0,230 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,38 min, m/z (M+H)⁺=340,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 0,88 (d, J = 5,2 Hz, 6H).

Ejemplo 11 (no forma parte de la invención)



Etapas 1. 3-(6-(Triisopropilsilil)imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (11a)

A una solución del compuesto **1j** (200 mg, 0,84 mmol) en DMF (2 ml) se le agregó NaH (100 mg, 2,56 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó TIPSCl (240 mg, 1,28 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de agitar durante 4 h, la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica separada se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el producto base como aceite incoloro (150 mg, 45 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 3): t_R = 1,94 min, m/z (M+H)⁺=396,2.

Etapas 2. 2-Ciano-*N*-(3-(6-(triisopropilsilil)imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (11b)

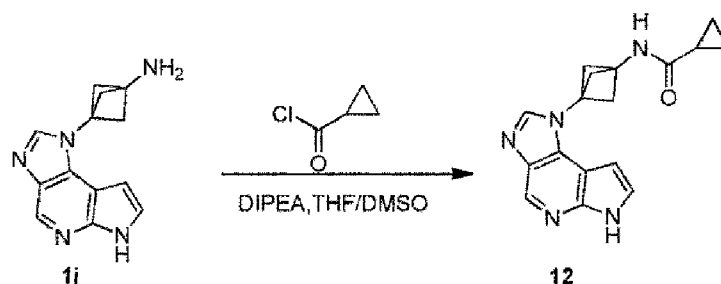
A una solución del compuesto **11a** (150 mg, 0,39 mmol), ácido 2-cianoacético (65 mg, 0,76 mmol) en DMF (2 ml) se le agregó HATU (433 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (147 mg, 1,14 mmol) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el compuesto base (150 mg, 83 % de rendimiento) como sólido de color blanco.

LC-MS (Procedimiento 3): t_R = 1,87 min, m/z (M+H)⁺=463,2.

Etapas 3. 2-Ciano-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (11)

A una solución del compuesto **11b** (150 mg, 0,32 mmol) en THF (4 ml) se le agregó TBAF (0,49 ml, 0,49 mmol) a RT. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el producto base en forma de sólido de color blanco (33 mg, 34 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,89 min, m/z (M+H)⁺=307,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,75 (s, 6H).

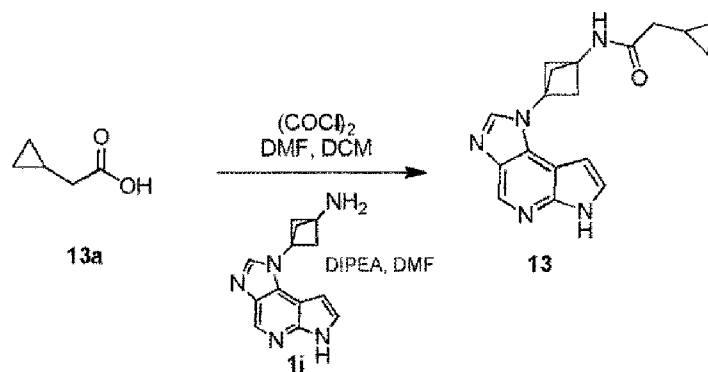
Ejemplo 12 (no forma parte de la invención)



N-(3-(Imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropanocarboxamida (12)

El ejemplo **12** (6 mg) se sintetizó con un rendimiento del 9 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el **compuesto 1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de ciclopropanocarboxamilo (33 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,23$ min, m/z ($M+H$)⁺ = 308,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,73 (s, 6H), 1,58 - 1,54 (m, 1H), 0,74 - 0,69 (m, 4H).

Ejemplo 13 (no forma parte de la invención)

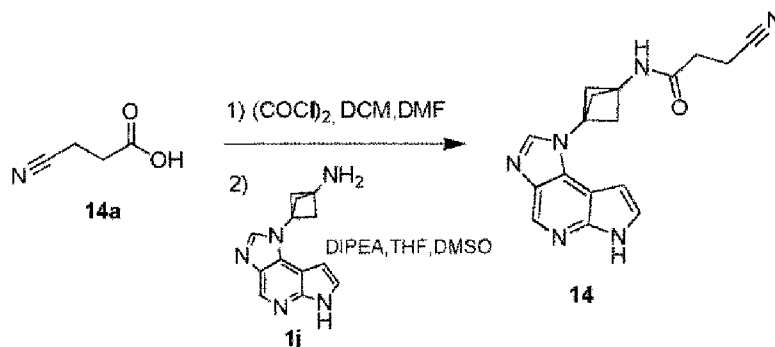


2-Ciclopropil-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (13)

A una solución de ácido 2-ciclopropilacético (200 mg, 2,0 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó gota a gota DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (508 mg, 4,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar cloruro de 2-ciclopropilacetilo (236 mg, en bruto) como sólido de color blanco.

A una solución del compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (270 mg, 2,1 mmol) en DMF (1 ml) se le agregó cloruro de 2-ciclopropilacetilo (37,2 mg, 0,315 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento B) para dar el compuesto base (30 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC-MS (procedimiento 1): $t_R = 2,96$ min, m/z ($M+H$)⁺ = 322,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,01 - 0,95 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,13 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 14 (no forma parte de la invención)

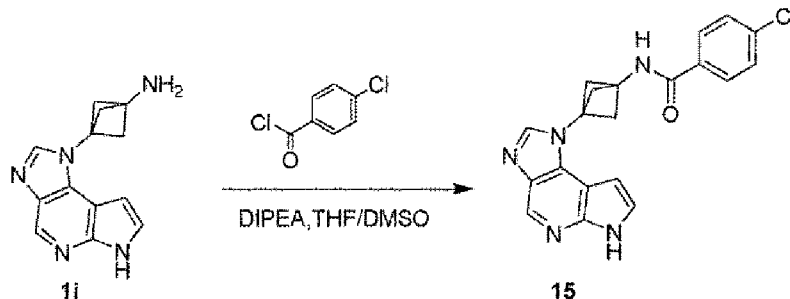


3-Ciano-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)propanamida (14)

El ejemplo **14** (8,8 mg) se sintetizó con un rendimiento del 13 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **13** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y ácido 3-cianopropanoico (69 mg, 0,69 mmol) como

materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,84$ min, m/z (M+H)⁺ = 321,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 2H).

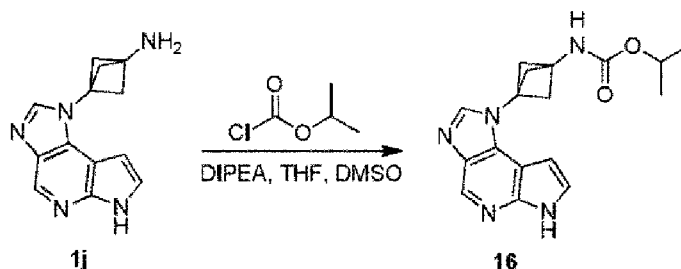
Ejemplo 15 (no forma parte de la invención)



4-Cloro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)benzamida (15)

El ejemplo 15 (15 mg) se sintetizó con un rendimiento del 19 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoylo (54 mg, 0,31 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,48$ min, m/z (M+H)⁺ = 378,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,84 (s, 6H).

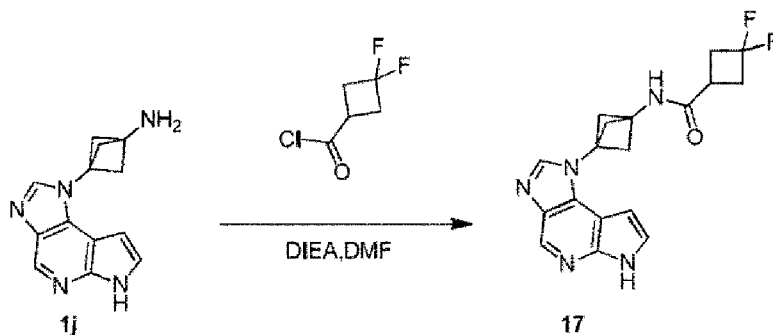
Ejemplo 16 (no forma parte de la invención)



(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de isopropilo (16)

El ejemplo 16 (15,3 mg) se sintetizó con un rendimiento del 21 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (55 mg, 0,23 mmol) y cloroformiato de isopropilo (0,23 ml, 1 mol/l, 0,23 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,79$ min, m/z (M+H)⁺ = 326,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,49 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 1,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 17 (no forma parte de la invención)

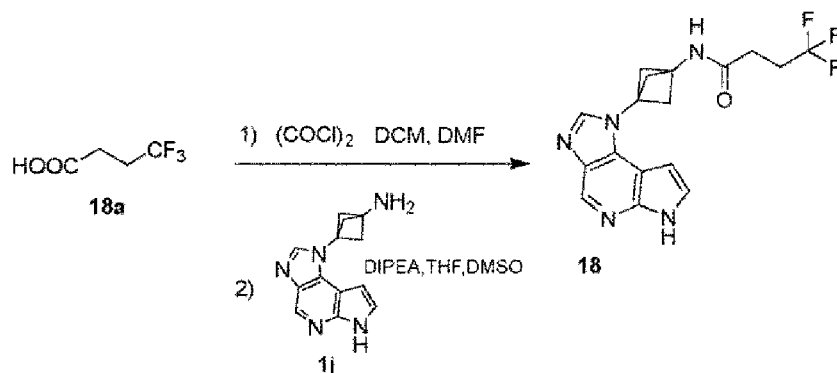


3,3-Difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutanocarboxamida (17)

El ejemplo 17 (3,7 mg) se sintetizó con un rendimiento del 4 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 3,3-difluorociclobutanocarbonilo (49 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. El compuesto base se purificó por HPLC preparativa (procedimiento B). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,11$ min, m/z (M+H)⁺ = 358,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,95

(s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,89 - 2,87 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 10H).

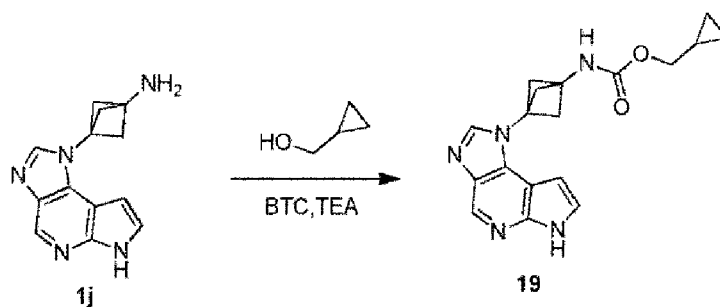
Ejemplo 18 (no forma parte de la invención)



5 4,4,4-Trifluoro-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butanamida (18)

El ejemplo 18 (29,9 mg) se sintetizó con un rendimiento del 39 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo 13 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (60 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,82$ min, m/z ($M+H$)⁺ = 364,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,0$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,42 - 2,39 (m, 2H).

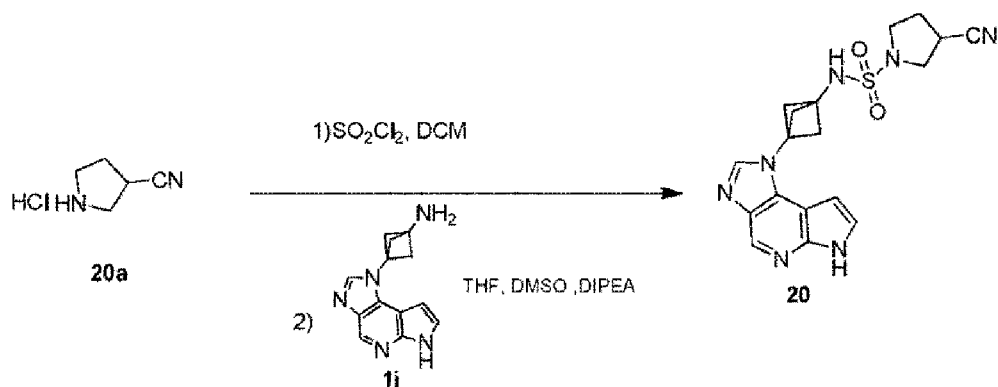
Ejemplo 19 (no forma parte de la invención)



Ciclopilmetil (3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato (19)

Se disolvieron ciclopilmetanol (30 mg, 0,42 mmol) y TEA (63 mg, 0,63 mmol) en THF (1 ml). La solución resultante se enfrió a -30 °C y a continuación se agregó gota a gota una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (124 mg, 0,42 mmol) en THF (1 ml) a la misma temperatura. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se agregó a la mezcla de reacción anterior una solución del compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y TEA (63 mg, 0,63 mmol) en THF/DMSO (1 ml/0,5 ml). Tras agitar a RT durante 1 h, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se separó y se concentró para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color blanco (2,4 mg, 3 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 8,49$ min, m/z ($M+H$)⁺ = 338,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,17 - 1,15 (m, 1H), 0,59 - 0,57 (m, 2H), 0,32 - 0,30 (m, 2H).

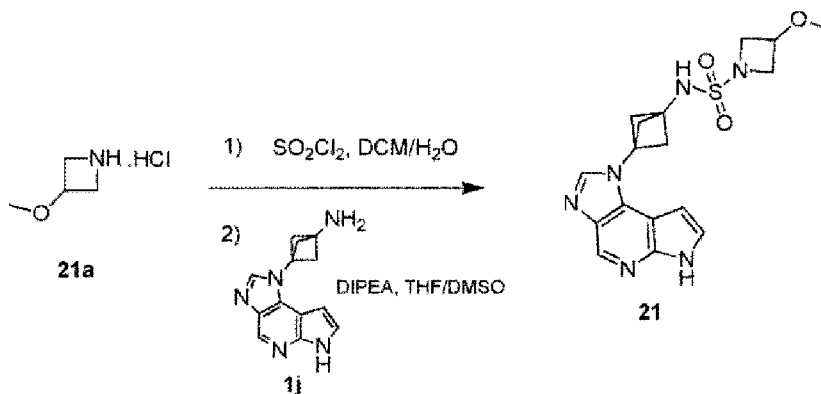
Ejemplo 20



3-Ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)pirrolidina-1-sulfonamida (20)

El compuesto **20a** (100 mg, 0,76 mmol) y TEA (267 mg, 2,64 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución de SO_2Cl_2 (122 mg, 0,91 mmol) en 6,0 ml de DCM a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se calentó a RT. Se agregaron HCl ac. (1 N, 10 ml) y salmuera (10 ml) a la solución anterior. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener un aceite de color marrón. A continuación, se disolvió en DCM (0,5 ml). La solución resultante se agregó a una mezcla del compuesto **1j** (80 mg, 0,335 mmol) y DIPEA (130 mg, 1,005 mmol) en THF (2 ml) y DMSO (0,4 ml) a RT. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color amarillo (12 mg, 9 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,96$ min, m/z (M+H) $^+ = 398,1$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 6,68 - 6,67 (m, 1H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,22 - 2,16 (m, 1H).

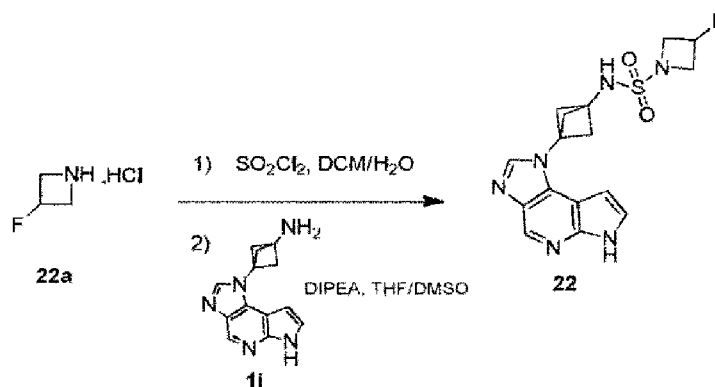
Ejemplo 21



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxiazetidina-1-sulfonamida (21)

El ejemplo **21** (13 mg) se sintetizó con un rendimiento del 16 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **20** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y el compuesto **21a** (150 mg, 1,21 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,87$ min, m/z (M+H) $^+ = 389,2$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,66 - 2,65 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,69 (s, 6H).

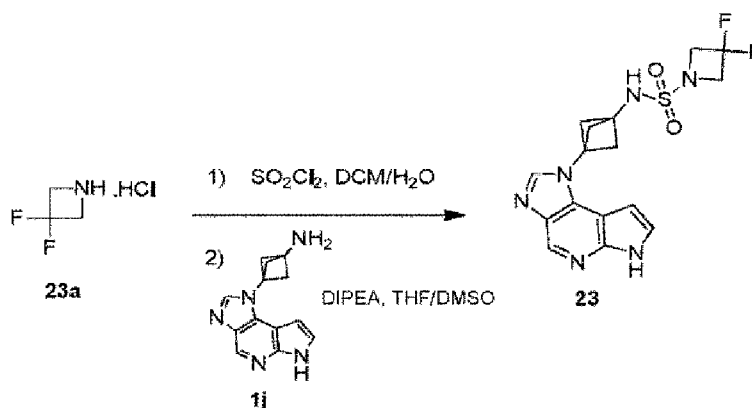
Ejemplo 22



3-Fluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (22)

El ejemplo **22** (13 mg) se sintetizó con un rendimiento del 16 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **20** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y el compuesto **22a** (200 mg, 1,79 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,88 min, m/z (M+H)⁺ = 377,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,44 (m, 0,5H), 5,32 - 5,30 (m, 0,5H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 2,69 (s, 6H).

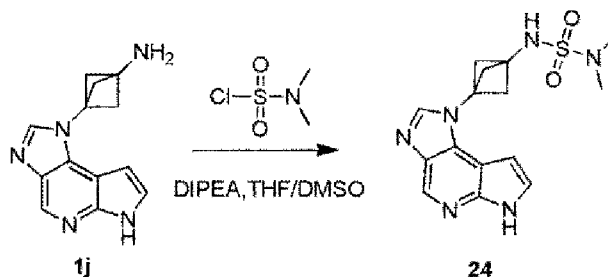
Ejemplo 23



3,3-difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida (23)

El ejemplo **23** (8,0 mg) se sintetizó con un rendimiento del 10 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **20** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y el compuesto **23a** (200 mg, 1,54 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,15 min, m/z (M+H)⁺ = 395,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 12,8 Hz, 4H), 2,68 (s, 6H).

Ejemplo 24

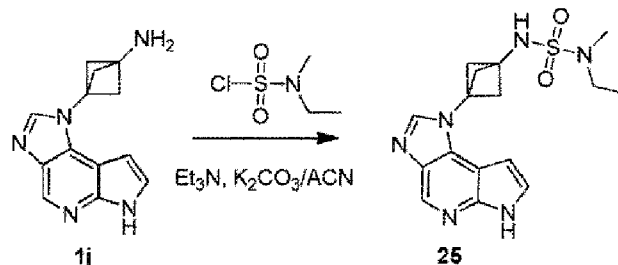


N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N'-dimetil-1-sulfonamida (24)

A una solución del compuesto **1j** (60 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (130 mg, 1,00 mmol) en THF (1,5 ml) y DMSO (0,5 ml) se le agregó gota a gota una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (36 mg, 0,25 mmol) en 0,5 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con H₂O (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para

obtener el producto base como sólido de color blanco (15 mg, 17 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,59 min, m/z (M+H)⁺ = 347,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,68 (s, 6H).

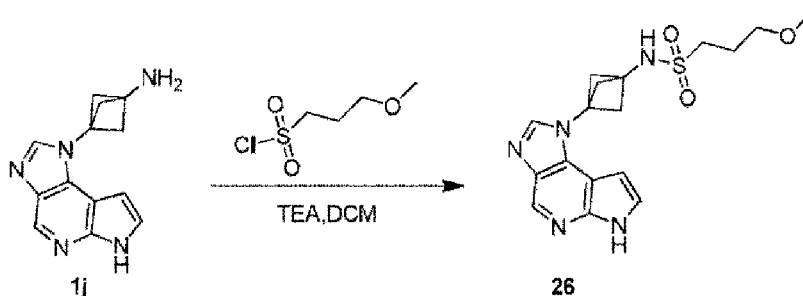
Ejemplo 25



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N'-metil-N'-etil-1-sulfonamida (25)

A una mezcla formada por el compuesto **1j** (70 mg, 0,29 mmol), Et₃N (148 mg, 1,46 mmol), K₂CO₃ (404 mg, 2,93 mmol) y ACN (3 ml) se le agregó gota a gota una solución de cloruro de etil(metil)sulfamoilo (46,0 mg, 0,29 mmol) en 0,5 ml de ACN a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (40 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color blanco (8,0 mg, 9 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,96 min, m/z (M+H)⁺ = 361,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

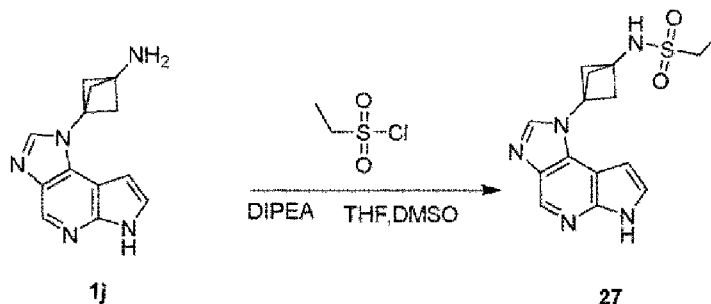
Ejemplo 26



N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxipropano-1-sulfonamida (26)

El ejemplo **26** (15 mg) se sintetizó con un rendimiento del 12 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **1j** (80 mg, 0,33 mmol) y cloruro de 3-metoxipropano-1-sulfonilo (58 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,11 min, m/z (M+H)⁺ = 376,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 1,93 (s, 2H).

Ejemplo 27

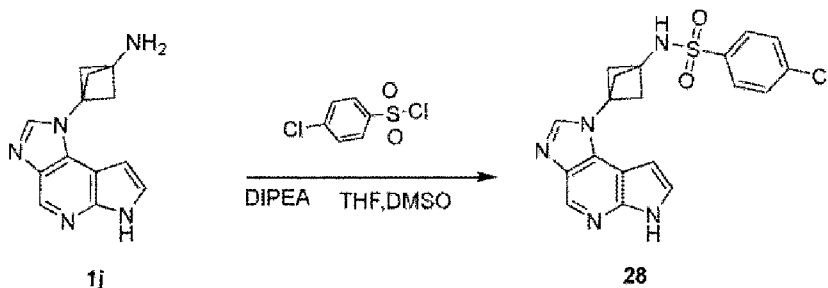


N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanosulfonamida (27)

El ejemplo **27** (11 mg) se sintetizó con un rendimiento del 16 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (35 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,36 min, m/z (M+H)⁺ = 332,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD)

δ 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

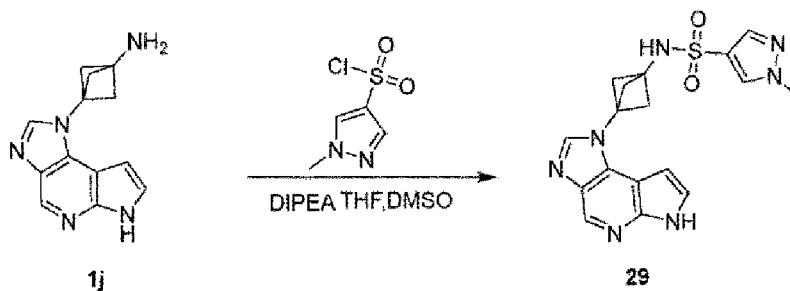
Ejemplo 28



5 4-Cloro-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)benzenosulfonamida (28)

El ejemplo 28 (12,4 mg) se sintetizó con un rendimiento del 14 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (58 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,94 min, m/z ($M+H$)⁺ = 414,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,52 (s, 6H).

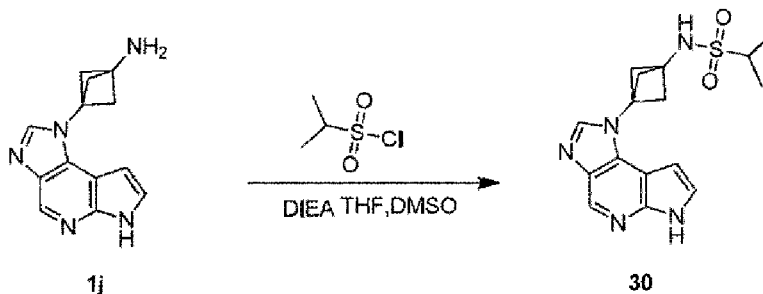
Ejemplo 29



N-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida (29)

15 El ejemplo 29 (5,5 mg) se sintetizó con un rendimiento del 7 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (49 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,41 min, m/z ($M+H$)⁺ = 384,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,58 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,56 (s, 6H).

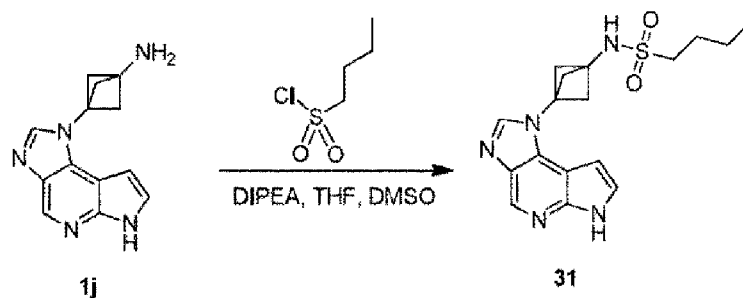
Ejemplo 30



N-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-2-sulfonamida (30)

20 El ejemplo 30 (3,4 mg) se sintetizó con un rendimiento del 5 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo 1 con el compuesto 1j (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de propano-2-sulfonilo (39 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,50 min, m/z ($M+H$)⁺ = 346,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,72 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

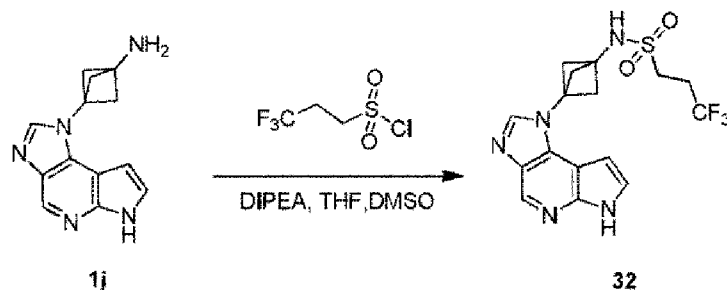
Ejemplo 31



N-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butano-1-sulfonamida (31)

El ejemplo **31** (10 mg) se sintetizó con un rendimiento del 13 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de butano-1-sulfonilo (66 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,13 min, m/z (M+H)⁺=360,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,86 - 1,80 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

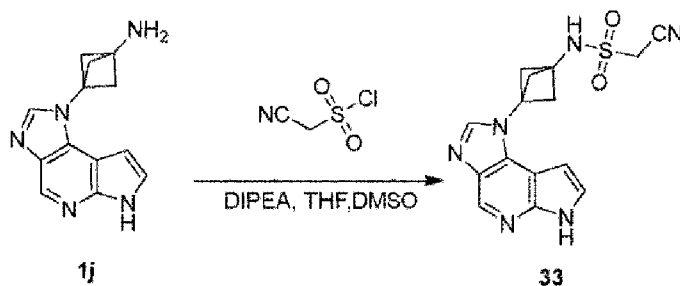
Ejemplo 32



3,3,3-Trifluoro-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (32)

El ejemplo **32** (4,7 mg) se sintetizó con un rendimiento del 6 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (62 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. El compuesto final se purificó por HPLC preparativa (procedimiento B) para obtener el compuesto base. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,17 min, m/z (M+H)⁺=400,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,67 - 2,61 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -67,55.

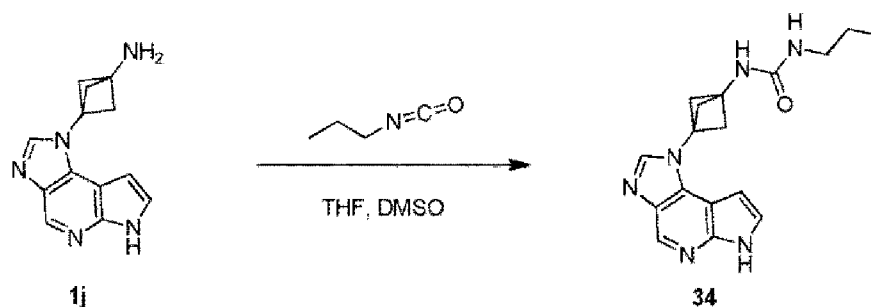
Ejemplo 33



1-Ciano-*N*-(3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanosulfonamida (33)

El ejemplo **33** (4,5 mg) se sintetizó con un rendimiento del 6 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del ejemplo **1** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y cloruro de cianometanosulfonilo (45 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,32 min, m/z (M+H)⁺=343,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,75 (s, 6H).

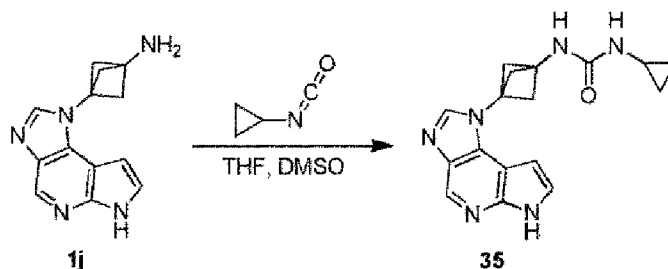
Ejemplo 34 (no forma parte de la invención)



1-(3-(Imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-propilurea (**34**)

A una solución bien agitada formada por el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol), THF (0,6 ml) y DMSO (0,2 ml) se le agregó 1-isocianatopropano (36 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para dar el producto base (27,3 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,80 min, m/z (M+H)⁺ = 325,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 2H), 5,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,42 - 1,37 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

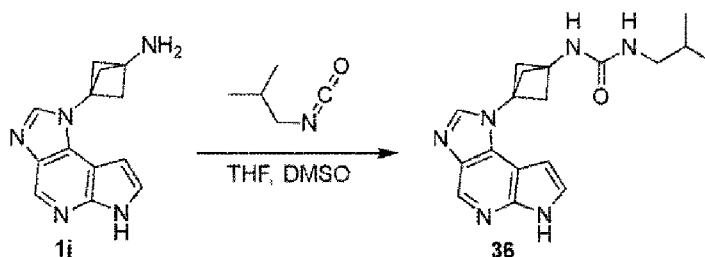
Ejemplo 35 (no forma parte de la invención)



1-Ciclopil-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea (**35**)

El ejemplo **35** (29,6 mg) se sintetizó en un 44 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **34** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) e isocianatociclopropano (35 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,83 min, m/z (M+H)⁺ = 323,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 2,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 0,60 - 0,56 (m, 2H), 0,38 - 0,34 (m, 2H).

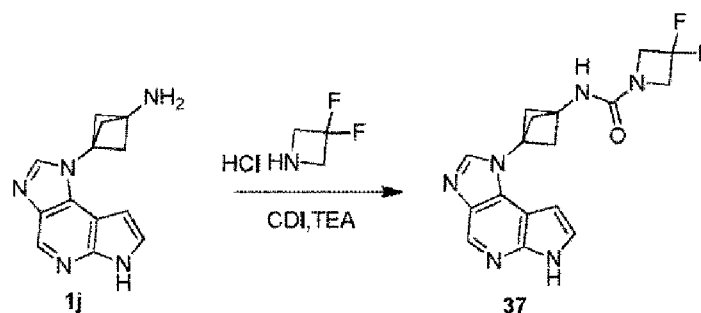
Ejemplo 36 (no forma parte de la invención)



1-(3-(Imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-isobutilurea (**36**)

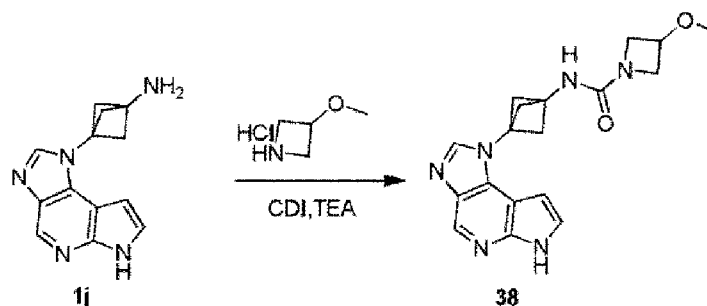
El ejemplo **36** (17,4 mg) se sintetizó con un rendimiento del 25 % utilizando un procedimiento de preparación similar al ejemplo **34** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y 1-isocianato-2-metilpropano (41 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,23 min, m/z (M+H)⁺ = 339,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 37 (no forma parte de la invención)



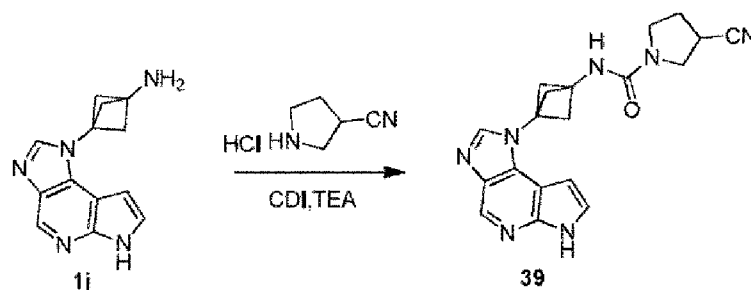
3,3-Difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-carboxamida (37)

A una solución bien agitada que consiste en el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol), TEA (74 mg, 0,73 mmol), DCM (1,0 ml) y DMSO (0,5 ml) se le agregó CDI (68 mg, 0,42 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La solución de reacción resultante se agregó a una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (95 mg, 0,73 mmol) y TEA (84 mg, 0,84 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color blanco (11,1 mg, rendimiento del 15 %). LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,79$ min, m/z (M+H)⁺ = 359,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,25 (t, J = 12,8 Hz, 4H), 2,69 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -99,31.

Ejemplo 38 (no forma parte de la invención)

N-(3-(Imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida (38)

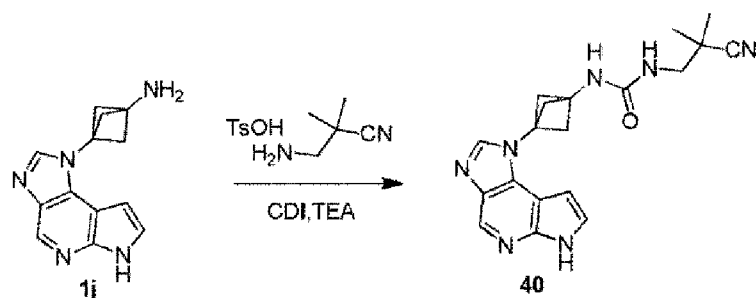
El ejemplo **38** (26,6 mg) se sintetizó con un rendimiento del 36 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **37** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de 3-metoxiazetidina (90 mg, 0,73 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,77$ min, m/z (M+H)⁺ = 353,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,14 (br s, 1H), 4,01 - 3,98 (m, 2H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,66 (s, 6H).

Ejemplo 39 (no forma parte de la invención)

3-Ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)pirrolidina-1-carboxamida (39)

El ejemplo **39** (12 mg) se sintetizó con un rendimiento del 16 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **37** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de pirrolidina-3-carbonitrilo (97 mg, 0,73 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,82$ min, m/z (M+H)⁺ = 362,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 4H), 2,69 (s, 6H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H).

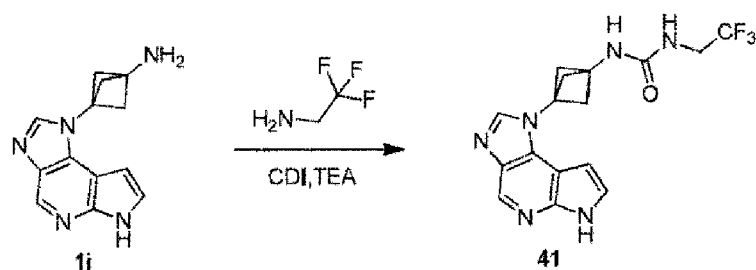
Ejemplo 40 (no forma parte de la invención)



1-(2-Ciano-2-metilpropil)-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea (40)

El ejemplo **40** (21,4 mg) se sintetizó con un rendimiento del 28 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **37** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y 3-amino-2,2-dimetilpropanenitrilo 4-metilbencenosulfonato (198 mg, 0,73 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,26$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 364,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,38 - 6,35 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

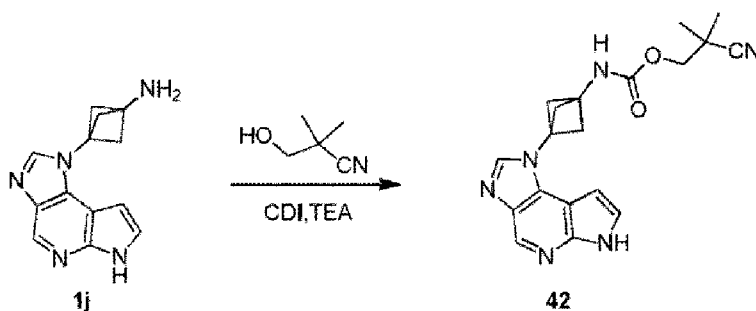
Ejemplo 41 (no forma parte de la invención)



1-(3-(Imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (41)

El ejemplo **41** (19,6 mg) se sintetizó con un rendimiento del 21 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **37** con el compuesto **1j** (60 mg, 0,25 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (87 mg, 0,88 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,09$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 365,1$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -71,54.

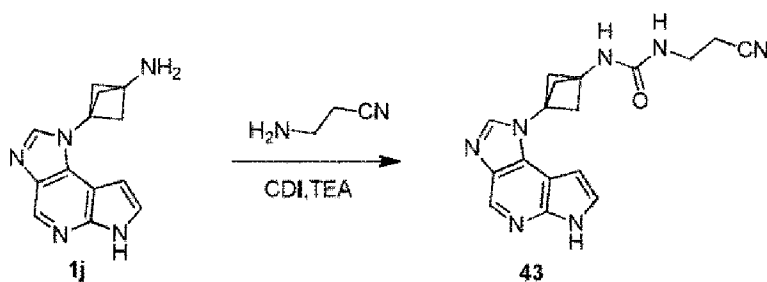
Ejemplo 42 (no forma parte de la invención)



2-Ciano-2-metilpropil (3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato (42)

El ejemplo **42** (2,2 mg) se sintetizó con un rendimiento del 3 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del ejemplo **19** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanenitrilo (50 mg, 0,73 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,23$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 365,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,35 (s, 6H).

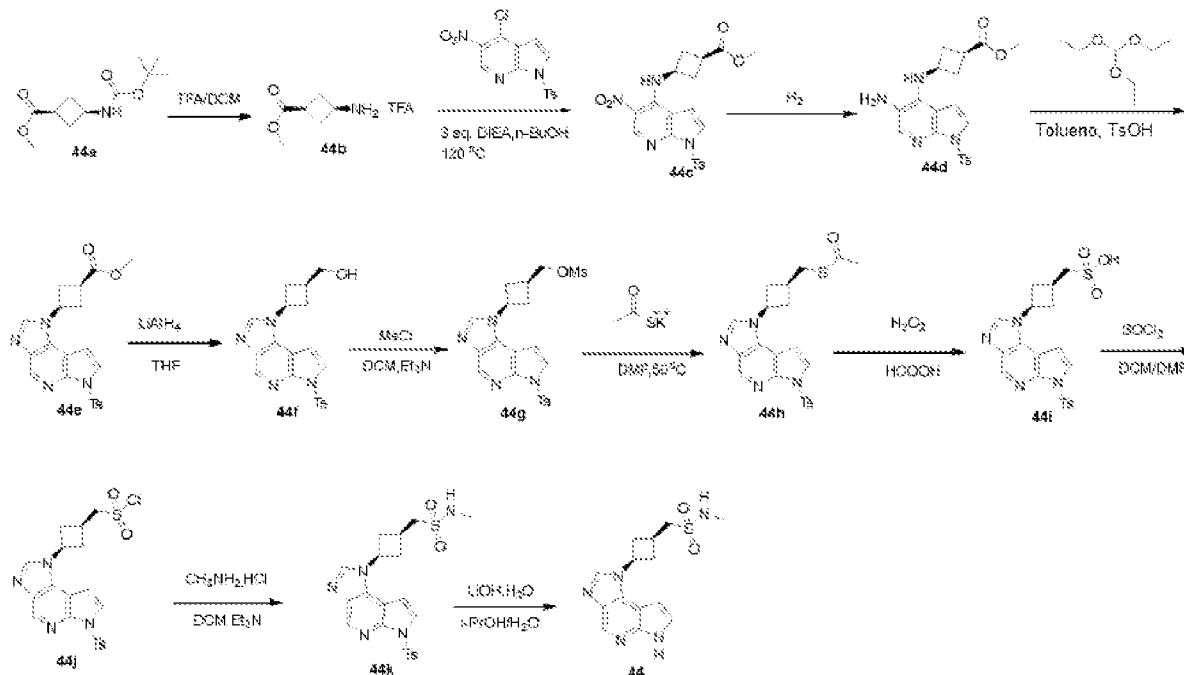
Ejemplo 43 (no forma parte de la invención)



1-(2-Cianoetil)-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea (43)

El ejemplo **43** (12,8 mg) se sintetizó con un rendimiento del 18 % utilizando un procedimiento de preparación similar al ejemplo **37** con el compuesto **1j** (50 mg, 0,21 mmol) y 3-aminopropanenitrilo (51 mg, 0,73 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 2,60 min, m/z (M+H)⁺ = 336,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 44 (no forma parte de la invención)



10 Etapa 1. Cis-3-aminociclobutano-1-carboxilato de metilo TFA (44b)

A una solución del compuesto **44a** (500 mg, 2,18 mmol) en 5 ml de DCM se le agregó TFA (2,5 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C y 5 °C durante 1,5 h. La solución se concentró para obtener el producto base como aceite incoloro (530 mg, rendimiento del 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (br s, 2H), 3,62 - 3,59 (m, 4H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H).

15 Etapa 2. Cis-3-((5-nitro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino) ciclobutanocarboxilato de metilo (44c)

El compuesto **44c** (760 mg) se sintetizó con un rendimiento del 78 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la tercera etapa del ejemplo 1 con 4-cloro-5-nitro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (765 mg, 2,18 mmol) y el compuesto **44b** (530 mg, 2,18 mmol) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 - 8,87 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 2H).

20 Etapa 3. Cis-3-((5-amino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino) ciclobutanocarboxilato de metilo (44d)

El compuesto **44d** (640 mg) se sintetizó con un rendimiento del 92 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la cuarta etapa del ejemplo 1 con el compuesto **44c** (750 mg, 1,69 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 3): t_R = 1,55 min, m/z (M+H)⁺ = 415,1.

Etapa 4. *Cis*-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il) ciclobutanocarboxilato de metilo (44e)

El compuesto **44e** (550 mg) se sintetizó en un 84 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la quinta etapa del ejemplo 1 con el compuesto **44d** (640 mg, 1,54 mmol) y trietoximetano (571 mg, 3,86 mmol) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H) 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,32 (m, 3H).

Etapa 5. (Cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)metanol (44f)

A una solución del compuesto **44e** (550 mg, 1,30 mmol) en 5 ml de THF seco se le agregó LiAlH₄ (73,9 mg, 1,94 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a RT. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se apagó con 0,1 ml de agua, 0,2 ml de solución acuosa de NaOH al 10 %, seguido de 0,3 ml de agua. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto base en bruto como sólido de color blanco (450 mg, 88 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 1,43 min, *m/z* (M+H)⁺ = 397,1.

Etapa 6. Metanosulfonato de (cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)metilo (44g)

El compuesto **44f** (450 mg, 1,13 mmol) y Et₃N (344 mg, 3,40 mmol) se disolvieron en DCM (15 ml) seguido de la adición de MsCl (196 mg, 1,70 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto base en bruto (539 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 1,35 min, *m/z* (M+H)⁺ = 475,1.

Etapa 7. S-((cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)metil) etanotioato (44h)

El compuesto **44g** (535 mg, 1,13 mmol) y el tioacetato potásico (386 mg, 3,38 mmol) se mezclaron en DMF (16 ml) y se calentaron a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica separada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía inversa (ACN en agua al 5-95 %) para obtener el compuesto base en bruto (338 mg, 66 % de rendimiento) como sólido de color amarillo.

LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 1,53 min, *m/z* (M+H)⁺ = 455,1.

Etapa 8. Ácido (cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutílico) metanosulfónico (44i)

Se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (0,55 ml, 30 %) a una suspensión agitada del compuesto **44h** (330 mg, 0,73 mmol) en ácido fórmico (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto base (334 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 0,81 min, *m/z* (M+H)⁺ = 461,1.

Etapa 9. cloruro de(cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil) metanosulfonilo (44j)

A una mezcla del compuesto **44i** (330 mg, 0,73 mmol) en DCM (50 ml) y DMF (1,0 ml) se le agregó cloruro de tionilo (930 mg, 7,82 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para obtener el compuesto base (334 mg, 100 %) como sólido de color amarillo. Una pequeña cantidad de la solución de reacción se mezcló con MeOH para su análisis. LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 1,60 min, *m/z* (M+H)⁺ = 475,1.

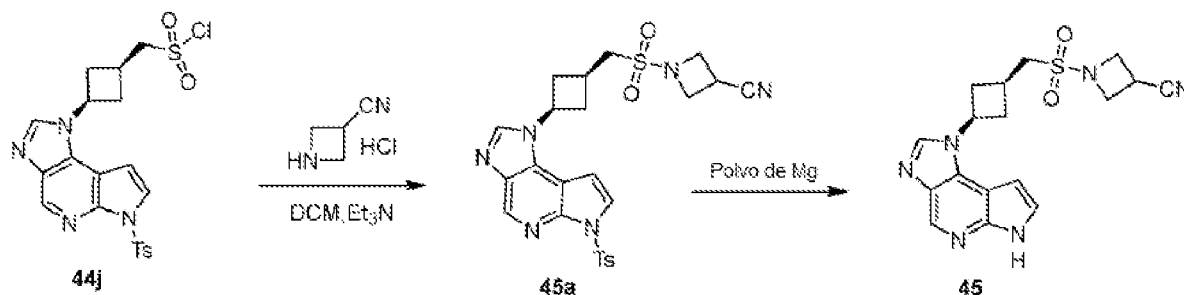
Etapa 10. *N*-metil-1-(cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)metanosulfonamida (44k)

A una solución formada por CH₃NH₂·HCl (34 mg, 0,50 mmol), TEA (127 mg, 1,25 mmol) y DCM (2 ml) se le agregó el compuesto **44j** (200 mg, 0,42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (40 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (30 ml * 2) y se concentró para obtener el producto base en bruto como sólido de color blanco (25 mg, 13 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 3): *t*_R = 1,43 min, *m/z* (M+H)⁺ = 474,1.

Etapa 11. 1-(Cis-3-(imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6*H*)-il)ciclobutil)-*N*-metilmetanosulfonamida (44)

El compuesto **44k** (22 mg, 0,05 mmol) y LiOH·H₂O (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en una mezcla de *i*-PrOH y H₂O (2,5 ml, V:V = 4:1). La solución anterior se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica separada se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el compuesto base (3,7 mg, rendimiento del 25 %) como sólido de color blanco. LC-MS (Procedimiento 1): *t*_R = 2,37 min, *m/z* (M+H)⁺ = 320,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,26 - 4,86 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,54 - 2,47 (m, 2H).

Ejemplo 45 (no forma parte de la invención)



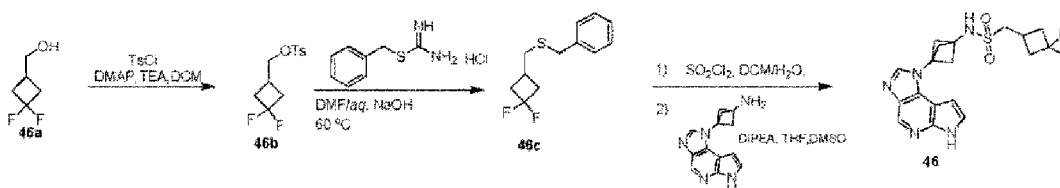
Etapla 1. 1-(((Cis-3-(6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)metil) sulfonil)azetidina-3-carbonitrilo (45a)

El compuesto **45a** (80 mg) se sintetizó con un rendimiento del 64 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la décima etapa del ejemplo **44** con el compuesto **44j** (120 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo (32 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 3): t_R = 1,50 min, m/z ($M+H$)⁺=525,1.

Etapla 2. 1-(((Cis-3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)metil) sulfonil) azetidina-3-carbonitrilo (45)

Se colocó una mezcla del compuesto **45a** (40 mg, 0,08 mmol) y polvo de Mg (73 mg, 3,05 mmol) en MeOH (2 ml) en un baño de ultrasonidos durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el producto base como sólido blanquecino (1,4 mg, rendimiento del 5%). LC-MS (Procedimiento 1): t_R = 3,04 min, m/z ($M+H$)⁺=371,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,28 - 4,86 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 4,16 - 4,13 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H).

Ejemplo 46



Etapla 1. (3,3-Difluorociclobutil)metil 4-metilbencenosulfonato (46b)

A una mezcla de (3,3-difluorociclobutil)metanol (1 g, 8,19 mmol), DMAP (100 mg, 0,82 mmol) y TEA (1,24 g, 12,29 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó TsCl (889 mg, 9,83 mmol) a 0 °C y se dejó calentar hasta RT. Tras agitar toda la noche a RT, la mezcla se diluyó con 20 ml de DCM y se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto base en bruto (1,89 g de en bruto, 79 % de rendimiento) como aceite de color amarillo.

Etapla 2. ((3,3-difluorociclobutil)metil)sulfano de bencilo(46c)

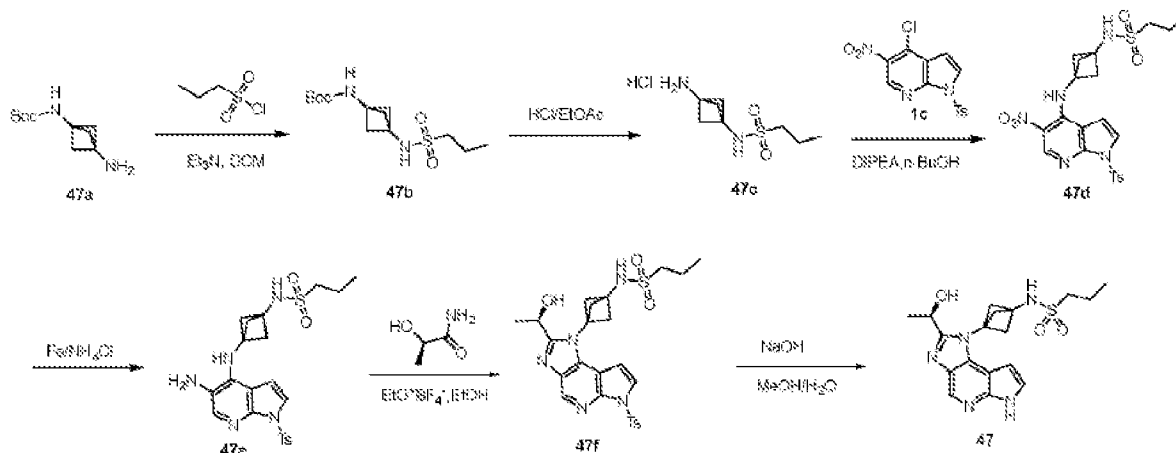
A una mezcla del compuesto **46b** (100 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de carbamidotioato de bencilo (88 mg, 0,43 mmol) en DMF (0,5 ml) se le agregó NaOH (36 mg, 0,90 mmol) en H₂O (0,5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 80:1) para dar el producto base en bruto como aceite de color amarillo (82 mg, 99 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,28 (m, 5H), 3,70 (s, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 3H).

Etapla 3. 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanosulfonamida (46)

A una mezcla formada por el compuesto **46c** (82 mg, 0,36 mmol), DCM (1,5 ml) y H₂O (0,4 ml) se le agregó SO₂Cl₂ (418 mg, 3,09 mmol) a -5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después se agregó agua helada (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml) y la solución se agregó a una mezcla de **1j** (100 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (170 mg, 1,31 mmol) en THF (1,5 ml) y DMSO (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 25: 1) y HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color amarillo (14 mg, rendimiento del 8 %). LC-MS

(Procedimiento 1): $t_R = 2,98$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 408,1$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,71 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,39 - 3,38 (m, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,62 - 2,53 (m, 3H).

Ejemplo 47 (no forma parte de la invención)



5

Etapas 1. (3-(Propilsulfonamido)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (47b)

A una solución del compuesto **47a** (1,0 g, 5,04 mmol) y Et_3N (1,5 g, 15,1 mmol) en DCM (1,5 ml) se le agregó cloruro de propano-1-sulfonilo (1,0 g, 7,56 mmol) a 0 °C. Después de agitar a RT durante 3 h, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml * 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml * 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el compuesto base (1,45 g, 97 % de rendimiento) como sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,37 (s, 9H) 1,03 - 0,91 (m, 3H).

10

Etapas 2. *N*-(3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (47c)

A una solución del compuesto **47b** (1,45 g, 4,77 mmol) en EtOAc (20 ml) se le agregó HCl(g) en EtOAc (2 M, 20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto base (1,2 g, en bruto, rendimiento ~100 %) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 3H).

15

Etapas 3. *N*-(3-((5-nitro-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)amino)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (47d)

El compuesto **47d** (2,4 g) se sintetizó con un rendimiento del 100 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la tercera etapa del ejemplo 1 con el compuesto **47c** (1,2 g, 4,99 mmol) y el compuesto **1c** (1,6 g, 4,54 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 3): $t_R = 1,68$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 520,1$

20

Etapas 4. *N*-(3-((5-amino-1-tosil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)amino)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (47e)

A una solución formada por **47d** (2,4 g, 4,62 mmol), NH_4Cl (1,2 g, 23,1 mmol), MeOH (900 ml) y H_2O (300 ml) se le agregó Fe en polvo (905 mg, 16,2 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar a RT, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto base (2,2 g, 95,6 %, en bruto) como sólido de color marrón. LC-MS (Procedimiento 3): $t_R = 1,44$ min, m/z ($M+H$) $^+ = 490,1$.

25

Etapas 5. (R)-*N*-(3-(2-(1-hidroxietil)-6-tosilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (47f)

(R)-2-hidroxiopropanamida (136 mg, 1,53 mmol) y tetrafluoroborato de trietiloxonio (291 mg, 1,53 mmol) se disolvieron en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 30 min bajo N_2 . Después se agregó **47e** (150 mg, 0,31 mmol) en EtOH (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 2 h a 85 °C. Tras enfriar a RT, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa

30

(DCM:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto deseado (55 mg, rendimiento 50 %) como sólido de color marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H),

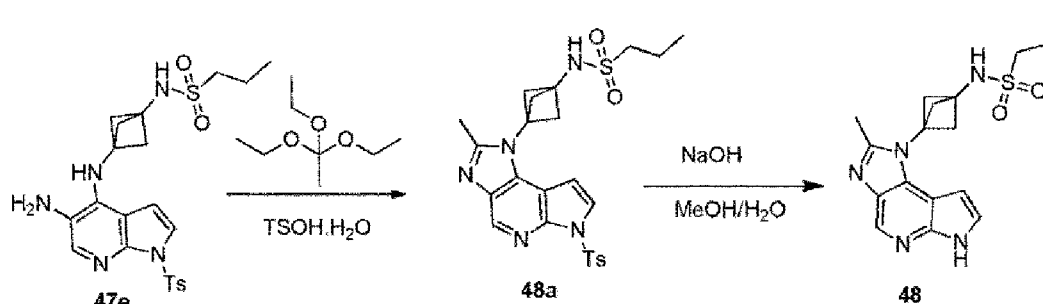
35

7,07 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,07 - 5,04 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,75 - 1,70 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapla 6. (*R*)-*N*-(3-(2-(1-hidroxietil)imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (47)

- 5 A una solución del compuesto **47f** (55 mg, 0,10 mmol) en una mezcla de MeOH y H₂O (5,5 ml, V:V = 1: 5) se le agregó NaOH (12 mg, 0,30 mmol) en una porción. Tras agitar durante 25 horas a 30 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con DCM (20 ml*2). La capa acuosa separada se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el compuesto base (10 mg, 16 % de rendimiento) como sólido de color blanco. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,98$ min, m/z (M+H)⁺=390,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,13 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,89 - 1,88 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).
- 10

Ejemplo 48



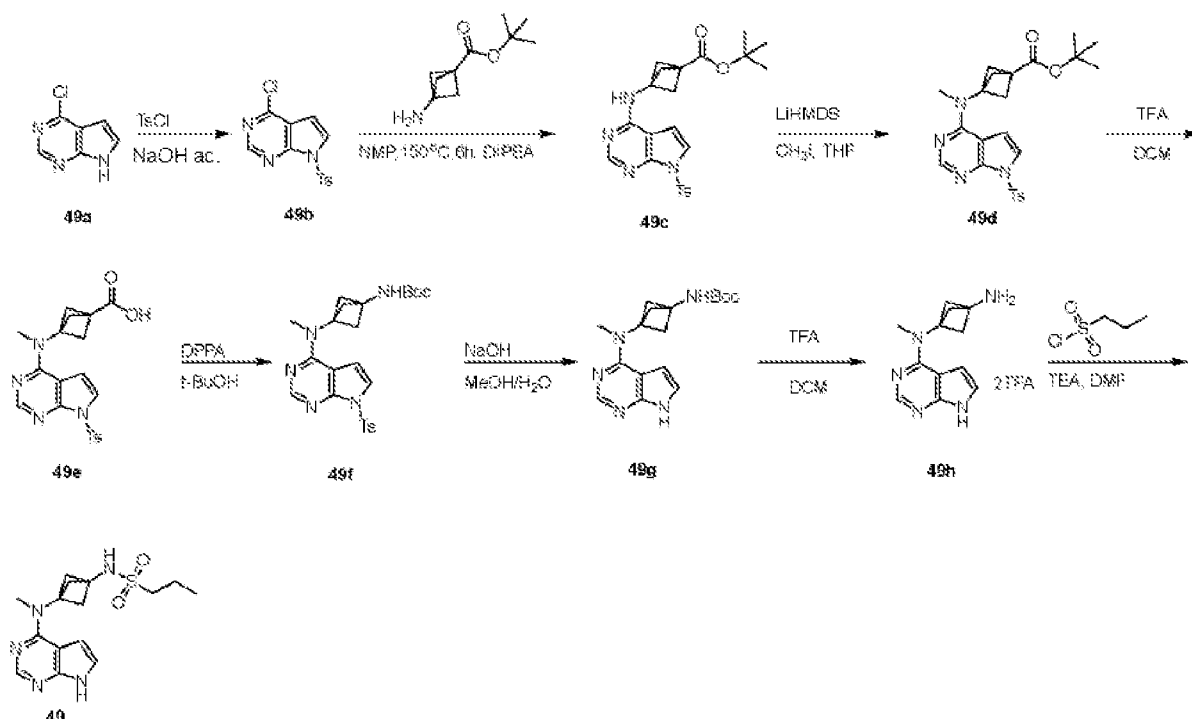
Etapla 1. *N*-(3-(2-metil-6-tosilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (48a)

- 15 El compuesto **48a** (89 mg) se sintetizó con un rendimiento del 57 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la quinta etapa del ejemplo 1 con el compuesto **47e** (150 mg, 0,31 mmol) y 1,1,1-trietoxietano (124 mg, 0,76 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 3): $t_R = 1,52$ min, m/z (M+H)⁺=514,1.

Etapla 2. *N*-(3-(2-metilimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (48)

- 20 A una solución del compuesto **48a** (85 mg, 0,17 mmol) en MeOH y H₂O (3,3 ml, V: V = 1: 10) se le agregó NaOH (20 mg, 0,50 mmol) en una porción. Tras agitar a 30 °C durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con DCM (20 ml*2). Las capas acuosas separadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A) para obtener el compuesto base (5 mg, 8 % de rendimiento) como sólido de color blanco. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 3,22$ min, m/z (M+H)⁺=360,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,80 - 1,75 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
- 25

Ejemplo 49 (no forma parte de la invención)



Etapa 1. 4-Cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (49b)

El compuesto **49b** (15 g) se sintetizó con un rendimiento del 92 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la primera etapa del compuesto **1** con **49a** (10 g, 65 mmol) y TsCl (14,8 g, 78 mmol) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2. 3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (49c)

El compuesto **49b** (294 mg, 0,95 mmol), 3-aminociclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (210 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (247 mg, 1,91 mmol) se disolvieron en NMP (1,5 ml). La mezcla anterior se agitó durante 6 h a 160 °C bajo irradiación de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluir: PE:EtOAc = 3:1) para obtener el producto base en forma de sólido de color blanco (400 mg, 92 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3. 3-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *tert*-butilo (49d)

A una solución de **49c** (430 mg, 0,95 mmol) en THF seco (6 ml) se le agregó LiHMDS (2,8 ml, 2,8 mmol, 1M en THF) a -50 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se agregó CH₃I (268 mg, 1,89 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 40 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl sat. (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluir: PE:EtOAc = 1:1) para obtener el producto base en forma de sólido de color blanco (125 mg, 28 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 4. Ácido 3-(metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (49e)

El compuesto **49e** (154 mg) se sintetizó con un rendimiento del 100 % utilizando un procedimiento de preparación similar al del sexto paso del compuesto **1** con **49d** (175 mg, 0,37 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 2): *t*_R = 1,62 min, *m/z* (M+H)⁺ = 412,9

Etapa 5. (3-(Metil(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert* butilo (49f)

El compuesto **49f** (120 mg) se sintetizó en un 66 % de rendimiento utilizando un procedimiento de preparación similar al de la séptima etapa del compuesto **1** con **49e** (154 mg, 0,37 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 2): *t*_R = 1,85 min, *m/z* (M+H)⁺ = 484,2.

Etapa 6. (3-(Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc butilo (49g)

El compuesto **49g** (40 mg) se sintetizó con un rendimiento del 49 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la octava etapa del compuesto **1** con **49f** (120 mg, 0,25 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,50$ min, m/z (M+H) $^+ = 330,2$.

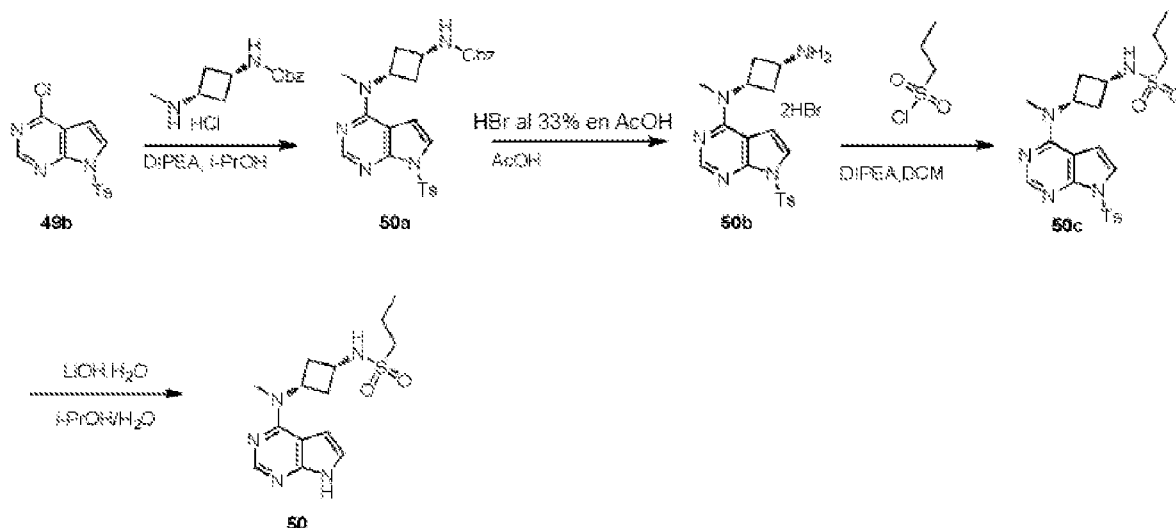
5 Etapa 7. *N*¹-Metil-*N*¹-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina 2,2,2-trifluoroacetato (49h)

El compuesto **49h** (55 mg en bruto) se sintetizó con un rendimiento del 100 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la novena etapa del compuesto **1** con **49g** (40 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 0,22$ min, m/z (M+H) $^+ = 230,0$.

Etapa 8. *N*-(3-(Metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida (49)

10 El compuesto **49** (1,8 mg) se sintetizó con un rendimiento del 4 % utilizando un procedimiento de preparación similar al de la etapa final del compuesto **1** con **49h** (55 mg en bruto, 0,12 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (21 mg, 0,15 mmol) como materiales de partida. LC-MS (Procedimiento 1): $t_R = 2,72$ min, m/z (M+H) $^+ = 336,1$. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15 **Ejemplo 50 (no forma parte de la invención)**



Etapa 1. (Cis-3-(metil(7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato de bencilo (**50a**)

20 **49b** (420 mg, 1,36 mmol), clorhidrato de ((*cis*)-3-(metilamino)ciclobutil)carbamato de bencilo (350 mg, 1,50 mmol) y DIPEA (614 mg, 4,76 mmol) se disolvieron en i-PrOH (7 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 7 horas. Después se filtró la mezcla. La torta de filtración se lavó con i-PrOH y se secó para obtener el producto base como sólido de color blanco (580 mg, 88 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,79$ min, m/z (M+H) $^+ = 506,2$.

Etapa 2. Bromhidrato de *cis*-*N*¹-metil-*N*¹-(7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)ciclobutano-1,3-diamina (**50b**)

25 El compuesto **50a** (250 mg, 0,49 mmol) se disolvió en HBr (7 ml, 33 % en CH₃COOH) y CH₃COOH (2 ml). La solución se agitó a 90 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para obtener el producto base en bruto como sólido de color marrón (170 mg en bruto, 65 % de rendimiento). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,34$ min, m/z (M+H) $^+ = 372,1$.

Etapa 3. *N*-(*cis*-3-(metil(7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)propano-1-sulfonamida (**50c**)

30 A una mezcla de **50b** (170 mg en bruto, 0,46 mmol) y DIPEA (614 mg, 4,76 mmol) en DCM (8 ml) se le agregó cloruro de 3-cianoazetidina-1-sulfonilo (163 mg, 1,14 mmol) a 0 °C. Después de agitar 3 h a RT, la mezcla se diluyó en agua (70 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica separada se concentró hasta sequedad para obtener el producto base en bruto como sólido de color marrón (218 mg, rendimiento del 100 %). LC-MS (Procedimiento 2): $t_R = 1,58$ min, m/z (M+H) $^+ = 478,1$.

Etapa 4. *N*-(*cis*-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)propano-1-sulfonamida (**50**)

35 **50c** (215 mg, 0,45 mmol) se disolvió en i-PrOH y H₂O (5,8 ml, V:V = 25:4) seguido de la adición de LiOH·H₂O (95 mg, 2,25 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 13 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc

(50 ml). La capa orgánica separada se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para obtener el producto base como sólido de color blanco (50,0 mg, 35 % de rendimiento). LC-MS (procedimiento 1): t_R = 2,80 min, m/z (M+H)⁺ = 324,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 6,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,60 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ensayo bioquímico

La actividad JAK se determinó en el tampón de reacción HEPES 50 mM, 0.01 % de Brij35, 10 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT mediante un ensayo microfluídico. La fosforilación de un sustrato peptídico marcado con FAM se controló en el Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). La condición de ensayo para cada lote de enzima (Carna Biosciences) se optimizó para obtener una tasa de conversión del 10% del péptido sustrato.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO hasta una concentración madre de 10 mM. Los compuestos diluidos en serie tres veces con una concentración máxima de 5 μ M se preincubaron con JAK1, JAK2 o TYK2 durante 10 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO de la mezcla de ensayo fue del 1 %. Se agregaron secuencialmente sustrato peptídico marcado con FAM (concentración final 3 μ M) y ATP (concentración K_m o 1mM) para iniciar la reacción cinasa a 28 °C. La reacción se detuvo agregando 50 mM de EDTA.

El pocillo de la placa de prueba sin enzima se definió como 100 % de inhibición. Y el pocillo sin compuesto pero con DMSO equivalente se definió como sin inhibición. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{Conversión}_{\text{máx}} - \text{Conversión}_{\text{muestra}}) / (\text{Conversión}_{\text{máx}} - \text{Conversión}_{\text{mín}}) * 100$$

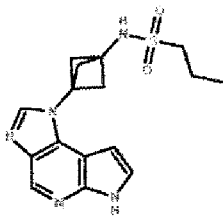
Por conversión $_{\text{máx}}$ se entiende la tasa de conversión en el pocillo positivo sin adición del compuesto.

Por conversión $_{\text{mín}}$ se entiende la tasa de conversión en el pocillo sin adición de enzima.

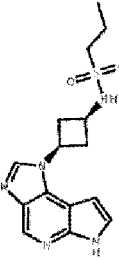
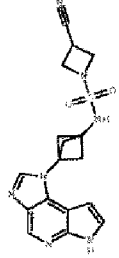
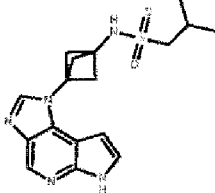
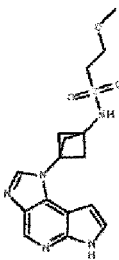
Por conversión $_{\text{muestra}}$ se entiende la tasa de conversión de los compuestos de prueba.

Se trazó la curva dosis-respuesta (porcentaje de inhibición) y se determinaron los valores IC₅₀ mediante el software GraphPad. Los valores IC₅₀ [nM] de los compuestos ensayados se enumeran en la **tabla 2**.

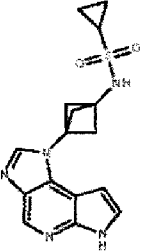
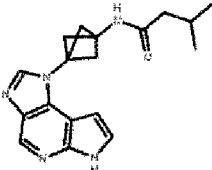
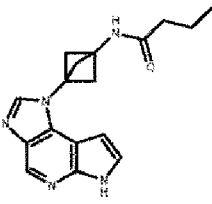
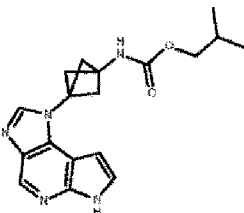
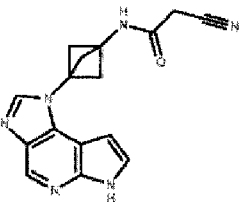
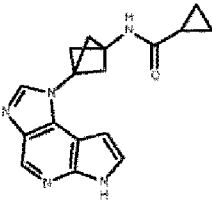
Tabla 2

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0,25nM) (1mM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (1mM ATP)
1	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida		5,95	141,3	119,0

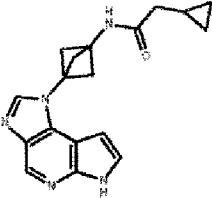
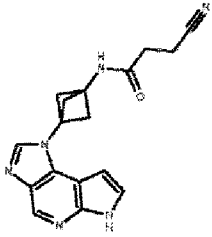
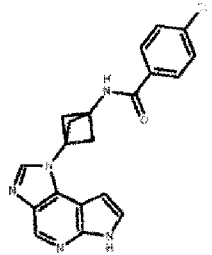
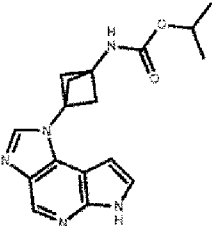
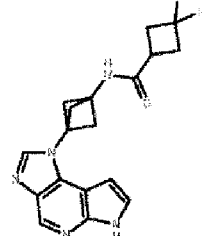
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImMATP)	JAK2 (0,25nM) (ImMATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImMATP)
2	<i>N</i> -(<i>Cis</i> -3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclobutil)propano-1-sulfonamida		69,22	1086,5	2849,0
3	<i>N</i> -(<i>trans</i> -3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)ciclobutil)propano-1-sulfonamida		190,1	1538,0	3658,0
4	3-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida		3,20	83,2	111,0
5	<i>N</i> -(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metilpropano-1-sulfonamida		5,53	145,2	111,0
6	<i>N</i> -(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6 <i>H</i>)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxietano-1-sulfonamida		24,4	597,1	1054,0

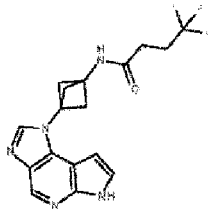
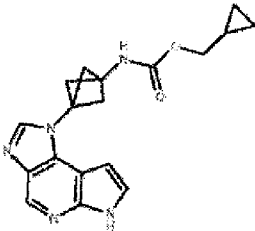
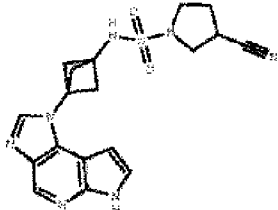
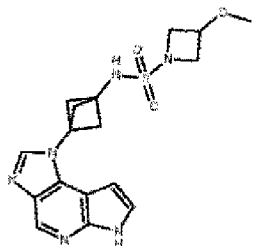
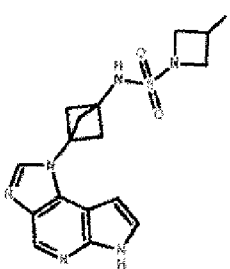
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImMATP)	JAK2 (0,25nM) (ImMATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImMATP)
7	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropanosulfonamida		45,3	469,7	574,0
8	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metilbutanamida		47,4	328,3	-
9	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butiramida		58,7	440,6	-
10	(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de isobutilo		164,5	867,8	-
11	2-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida		11,7	165,7	-
12	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclopropanecarboxamida		35,5	-	-

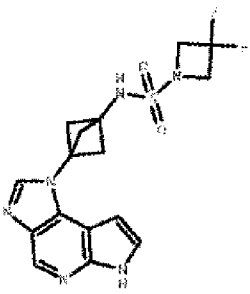
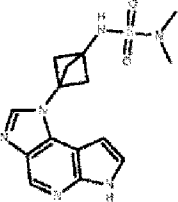
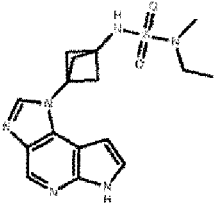
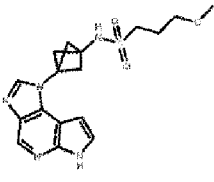
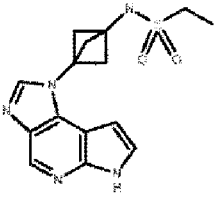
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImM ATP)	JAK2 (0,25nM) (ImM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImM ATP)
13	2-ciclopropil-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida		14,8	121,9	400,5
14	3-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanamida		8,06	73,1	-
15	4-cloro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)benzamida		82,6	-	-
16	(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de isopropilo		64,0	-	-
17	3,3-difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida		8,4	89,5	-

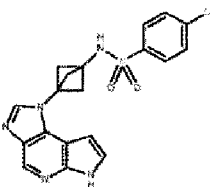
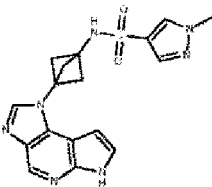
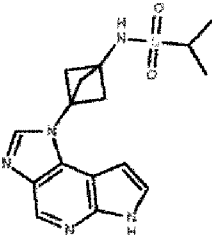
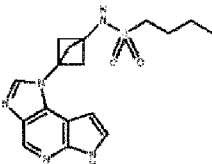
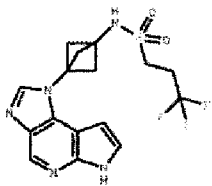
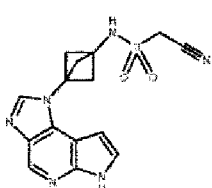
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImM ATP)	JAK2 (0,25nM) (ImM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImM ATP)
18	4,4,4-trifluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butanamida		18,7	167,2	-
19	ciclopropilmetil 1 (3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato		51,3	577,7	-
20	3-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)pirrolidin-1-sulfonamida		8,3	334,4	200,3
21	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxiazetidina-1-sulfonamida		14,2	326,0	-
22	3-fluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-sulfonamida		6,1	45,5	28,4

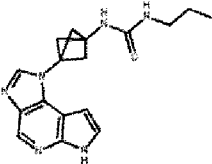
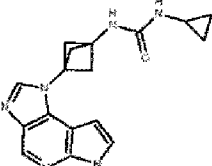
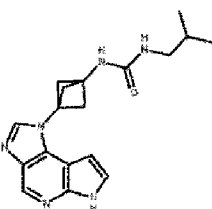
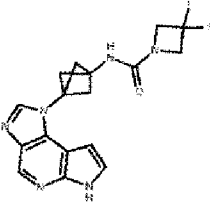
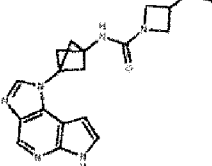
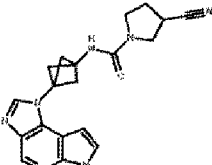
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImMATP)	JAK2 (0,25nM) (ImMATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImMATP)
23	3,3-difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azeridina-1-sulfonamida		3,4	50,8	33,5
24	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N'-dimetil-1-sulfonamida		23,0	-	-
25	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N'-metil-N'-etil-1-sulfonamida		26,1	-	-
26	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxipropano-1-sulfonamida		26,2	849,4	-
27	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etanosulfonamida		20,2	291,3	-

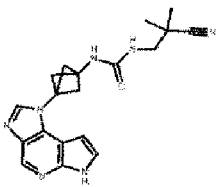
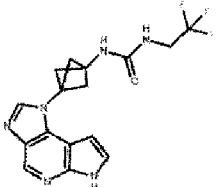
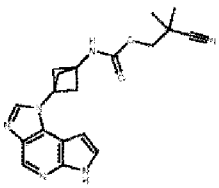
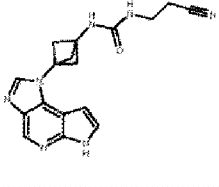
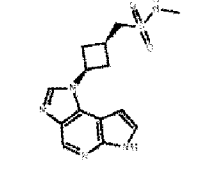
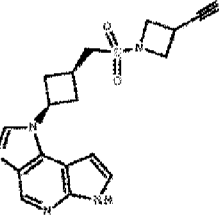
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImM ATP)	JAK2 (0,25nM) (ImM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImM ATP)
28	4-cloro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)bencenosulfonamida		6,7	258,8	412,8
29	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida		90,5	992,2	-
30	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-2-sulfonamida		25,5	226,0	-
31	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-yl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)butano-1-sulfonamida		4,8	129,4	169,7
32	3,3,3-trifluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-yl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida		6,7	155,0	151,3
33	1-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanosulfonamida		14,4	146,4	-

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (1mMATP)	JAK2 (0,25nM) (1mMATP)	TYK2 (2,5 nM) (1mMATP)
34	1-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-propilurea		25,4	198,9	-
35	1-ciclopropil-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-yl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea		234,8	-	-
36	1-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-isobutilurea		49,5	-	-
37	3,3-difluoro-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azeridina-1-carboxamida		100,7	677,7	-
38	N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida		388,8	3305,0	-
39	3-ciano-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)pirrolidin-1-carboxamida		68,7	525,8	-

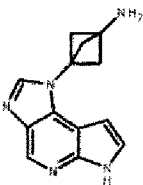
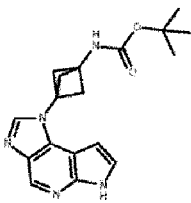
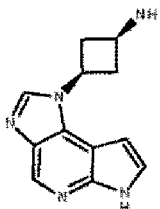
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImM ATP)	JAK2 (0,25nM) (ImM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImM ATP)
40	1-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea		49,4	354,9	-
41	1-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea		8,5	94,6	-
42	2-ciano-2-metilpropil (3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato		141,7	964,6	-
43	1-(2-cianoetil)-3-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)urea		15,6	223,3	-
44	1-((cis)-3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)-N-metilmetanosulfonamida		159,2	604,5	-
45	1-(((cis)-3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)ciclobutil)metil)sulfonil)azetidina-3-carbonitrilo		15,7	170,0	-

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImMATP)	JAK2 (0,25nM) (ImMATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImMATP)
46	1-(3,3-difluorociclobutil)-N-(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanosulfonamida		2,2	78,3	108,0
47	(R)-N-(3-(2-(1-hidroxietil)imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida		48,7	1108,0	-
48	N-(3-(2-metilimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida		13,0	244,1	-
49	N-(3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propano-1-sulfonamida		>5000	>5000	-
50	N-(cis-3-(metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)propano-1-sulfonamida		44,1	708,9	1102,5

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	JAK1 (5 nM) (ImM ATP)	JAK2 (0,25nM) (ImM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (ImM ATP)
1j	3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina		277,9	-	-
1i	(3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo		43,0	472,0	2884,0
2e	(cis)-3-(imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-1(6H)-il)ciclobutan-1-amina		2570,0	>5000	-

Ensayo antiproliferativo

5 El dominio de dimerización de la proteína Tel fusionado con el dominio JAK cinasa fue transducido permanentemente en células BaF3, cuya proliferación es dependiente de la actividad JAK en ausencia de inducción de IL-3. Estas células BaF3-Tel-JAK de ingeniería se utilizaron para controlar las actividades inhibitoras de JAK de los compuestos en el celular.

10 Las células BaF3-Tel-JAK se cultivaron en RPMI-1640 (Corning) con un 10 % de suero bovino fetal. Las células se sembraron a 2000/pocillo en placas blancas de 96 pocillos de fondo plano. El pocillo que sólo contenía medio se utilizó como control de fondo. Tras 24 horas de crecimiento, las células se trataron con compuestos. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO hasta una concentración madre de 10 mM. en cada pocillo se agregaron compuestos diluidos en serie 3 veces para 9 concentraciones con una concentración máxima de 10 µM. La concentración final de DMSO fue del 0,2 %. Las células continuaron creciendo a 37 °C en un 5 % de CO₂ durante 72 h tras el tratamiento con el compuesto. La viabilidad se midió mediante la determinación del ATP celular utilizando el reactivo Cell-Titer Glo luciferase (Promega). El valor de luminiscencia se registró con un lector multietiqueta Envision (PerkinElmer). Los valores se transformaron en porcentaje de inhibición mediante la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{Lectura}_{\text{máx}} - \text{Lectura}_{\text{muestra}}) / (\text{Lectura}_{\text{máx}} - \text{Lectura}_{\text{mín}}) * 100$$

El pocillo sin compuesto pero con DMSO equivalente se definió como Lectura máx

20 El pocillo con sólo medio y DMSO equivalente se definió como Lectura mín

Se trazó la curva dosis-respuesta (porcentaje de inhibición) y se determinaron los valores GI50 (la concentración que causa el 50 % de inhibición del crecimiento) mediante el software GraphPad. El IG50 de los compuestos ensayados se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3

Ejemplo BaF3-TEL-JAK1 (nM)		BaF3-TEL-JAK2 (nM)		Ejemplo BaF3-TEL-JAK1 (nM)		BaF3-TEL-JAK2 (nM)	
1	19,6		354	22	54,0		163,2
2	352		2300	23	41,6		148,4
3	1090		2536	28	51		285,6
5	10		380	31	27,8		198,2
13	50,1		107,5	32	33,6		121,7
17	48,2		86,7	41	99,6		999,6
18	120,3		291,1	46	14,2		132,7

Estudio de estabilidad de microsomas hepáticos humanos:

Microsoma de hígado humano disponible comercialmente (proveedor: Corning) se utilizaron para estudiar la estabilidad de los artículos de ensayo en la fase I.

- 5 Los microsomas fueron incubados previamente con el compuesto de prueba o los compuestos de control durante 10 min a 37 °C en 100 mM de tampón fosfato de potasio, pH 7.4, 3.3 mM de MgCl₂. La reacción se inició agregando 80 µl del sistema regenerador de NADPH a 320 µl de cada mezcla de incubación por punto temporal. La condición de incubación final se compuso de 0,5 mg/ml de proteína microsomal, 1 µM de artículo de prueba/control positivo, 1,3 mM de NADP, 3,3 mM de glucosa-6-fosfato y 0,6 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las muestras de 0
- 10 minutos se prepararon agregando una alícuota de 80 µl de cada mezcla de incubación a 400 µl de reactivo de enfriamiento para precipitar las proteínas. A continuación, se agregó una alícuota de 20 µl del sistema regenerador de NADPH. A los 10, 30 y 90 minutos, la reacción se detendrá mediante la adición de una solución fría de acetonitrilo que contenga tolbutamida y propanolol servido como patrón interno. Las muestras tomadas en todos los puntos temporales se centrifugaron a 4000×g durante 15 minutos. Se toman 80 µl de sobrenadante en placas de ensayo de 96 pocillos preagregadas con 160 µl de agua ultrapura, y luego se analizan por LC/MS/MS (Shimadzu LC30AD & API4000/API5000)).
- 15

Las concentraciones de los artículos de prueba, los compuestos de control en las muestras se determinaron utilizando el procedimiento LC/MS/MS). El trazado de los cromatogramas y la integración de las áreas de los picos se realizan con Analyst (AB Sciex).

- 20 En la determinación de la constante de eliminación in vitro, k_e , de los compuestos de control, las proporciones de área de pico del analito/estándar interno se convertirán en porcentaje restante (% restante) con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Restante} = \frac{\text{Proporción área del pico del analito respecto a IS en cada punto temporal}}{\text{Proporción área del pico del analito respecto a IS en } t = 0} \times 100 \%$$

La CLint de los microsomas se calculó mediante la fórmula: CLint (mic)=0,693/T1/2 /mg de proteína de microsomas por ml. En la **tabla 4** se resumen los resultados ejemplares.

25 **Tabla 4**

Ejemplo HLM T1/2 (min)		Clint HLM (uL/min/mg)		Ejemplo HLM T1/2 (min)		Clint HLM (uL/min/mg)	
1	341,30		4,10	17	1339,12		1,04
4	655,42		2,11	22	1114,82		1,24
13	1377,09		1,01	32	509,78		2,72
14	1788,64		0,77	50	63,70		21,76

Estudio farmacocinético en ratas:

- Se evaluó el perfil farmacocinético de los artículos de prueba en ratas Sprague-Dawley en ayunas. Por lo general, las ratas fueron dosificadas con 1 mg/kg y 2 mg/kg por inyección intravenosa y sonda oral, respectivamente. Tras la dosificación, se recogieron muestras de sangre en cada punto temporal. Para el grupo de inyección IV, los puntos
- 30

temporales se fijaron en 5, 15, 30 min, y luego 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. Para el grupo de sonda oral, los puntos temporales se fijaron en 15, 30 min y, a continuación, 1, 2, 4, 8 y 24 horas. La sangre se recogió en tubos debidamente etiquetados que contenían K2EDTA como anticoagulante. El plasma se obtuvo en las 1 horas siguientes a la extracción de sangre mediante centrifugación a 8000×g y 4 °C durante 6 minutos, y después se almacenó a -20 °C hasta su análisis por LC/MS/MS para su cuantificación.

Los valores de los parámetros PK, incluidos, pero no limitados a, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}), el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas (T_{máx}) y el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta las 24 horas (AUC_{0-24h}) se determinaron utilizando el programa WinNonlin. En la **tabla 5** se resumen los resultados ejemplares.

Tabla 5

Vía de administración	Rata iv @1mpk			
Formulación	0.2mg/ml en 5 % deDMSO+15 % de Solutol HS 15+80 % solución salina			
Ejemplo 1	AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	Cl (ml/min/Kg)	Vd (l/Kg)
	458,10	0,46	36,20	1,42
Vía de administración	Rata iv @1mpk			
Formulación	0.2 mg/ml en 4 % de DMSO+15 % de Solutol HS 15+81 % de solución salina			
Ejemplo 4	AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	Cl (ml/min/Kg)	Vd (l/Kg)
	401,70	0,26	41,90	0,93
Vía de administración	Rat po @2mpk			
Formulación	0.2mg/ml en 5 % deDMSO+15 % de Solutol HS 15+80 % solución salina			
Ejemplo 1	C _{máx} (ng/ml)	t1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
	92,8	2,06	190,10	21.90 %
Conclusión: Los ejemplos 1 y 4 tienen un buen perfil farmacocinético en ratas.				

La divulgación del solicitante se describe en la presente memoria en realizaciones preferidas con referencia a las figuras, en las que números similares representan elementos iguales o similares. La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización", "una realización" o lenguaje similar significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. De este modo, las expresiones "en una realización", "en una realización" y expresiones similares que aparecen en esta memoria descriptiva pueden referirse a la misma realización, pero no necesariamente.

Los rasgos, estructuras o características descritos de la divulgación del solicitante pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones. En la descripción, de la presente memoria, se citan numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de las realizaciones de la invención. Un experto en la técnica reconocerá, sin embargo, que la composición y/o el procedimiento del solicitante pueden practicarse sin uno o más de los detalles específicos, o con otros procedimientos, componentes, materiales, etcétera. En otros casos, no se muestran o describen en detalle estructuras, materiales u operaciones bien conocidas para evitar oscurecer aspectos de la divulgación.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

5 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria también se puede utilizar en la práctica o prueba de la presente divulgación, ahora se describen los procedimientos y materiales preferidos. Los procedimientos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo en cualquier orden que sea lógicamente posible, además del orden particular divulgado.

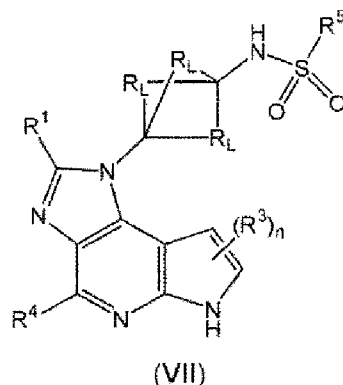
Equivalentes

10 Los ejemplos representativos pretenden ayudar a ilustrar la invención, y no pretenden, ni deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención y muchas otras realizaciones de la misma, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir del contenido completo de este documento, incluyendo los ejemplos y las referencias a la literatura científica y de patentes incluida en la presente memoria. Los ejemplos contienen importante información adicional, ejemplificación y orientación que puede adaptarse a la práctica de esta invención en sus diversas realizaciones y equivalentes de la misma.

15

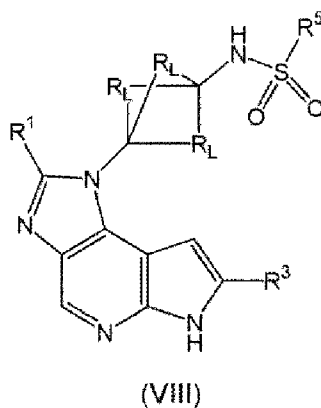
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):

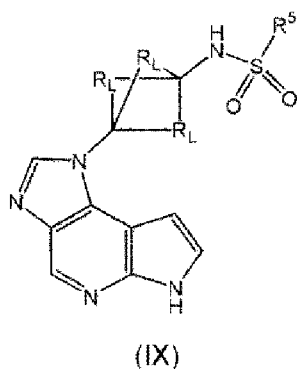


en la que

- 5 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo no sustituido C_1-C_6 , OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;
- cada R^3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo no sustituido C_1-C_6 , OR' , $COOR'$ y $CONR'R''$;
- R^4 es un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 no sustituido, OR' y NHR' ; en el que, preferentemente, R^4 es H;
- 10 R^5 es R^x o NR^xR^y , en los que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y R^x y R^y pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros, y cada uno de R^x y R^y está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, CN, OR' , $NR'R''$, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; siempre que cuando R^5 es R^x , R^x no sea H;
- 15 en el que alquilo se selecciona de alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo se selecciona de cicloalquilos que tienen desde 3 a 13 átomos de anillo; heterocicloalquilo se selecciona de heterocicloalquilos C_2-C_9 ; arilo se selecciona de arilos que tienen de 6 a 14 átomos de anillo; heteroarilo se selecciona de heteroarilos que tienen un anillo aromático monocíclico o policíclico de 5-18 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre;
- 20 cada R_L es independientemente $(CH_2)_m$ y m es 1, 2 o 3;
- cada R' y R'' se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 no sustituido y R' y R'' pueden formar juntos un anillo de 3 a 7 miembros; y
- n es 1 o 2, preferentemente 1;
- 25 o una sal, éster, hidrato, solvato, estereoisómero o derivado isotópicamente marcado del mismo farmacéuticamente aceptable.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada m es 1; o en el que cada m es 2.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es H o metilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es H y n es 1, que tiene la fórmula estructural (VIII):

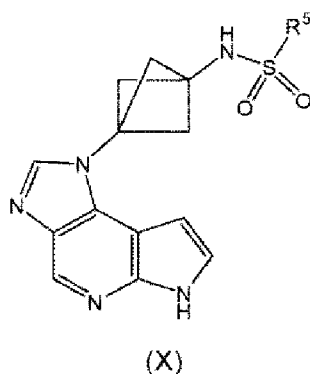


5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es metilo y R^3 es H; o en el que tanto R^1 como R^3 son H, que tiene la fórmula estructural (IX):



5 en la que, preferentemente, cada R_L es $(CH_2)_2$ o CH_2 .

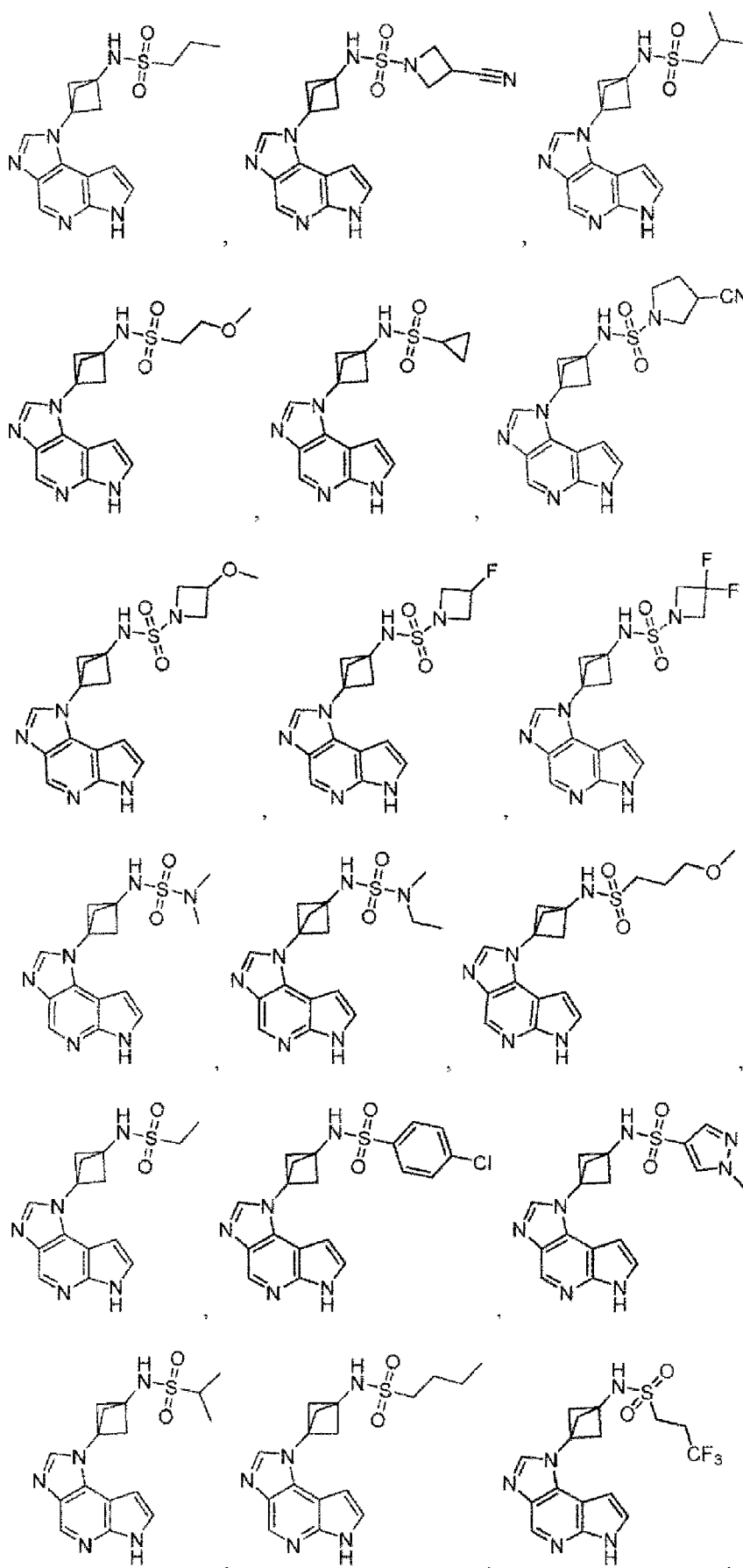
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que tanto R^1 como R^3 son H, y en el que cada R_L es CH_2 , que tiene la fórmula estructural (X):



10 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^5 es R^x , en el que, preferentemente, R^x es un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, en particular un alquilo lineal o ramificado C_2 - C_4 , más particularmente n-propilo o isopropilo.

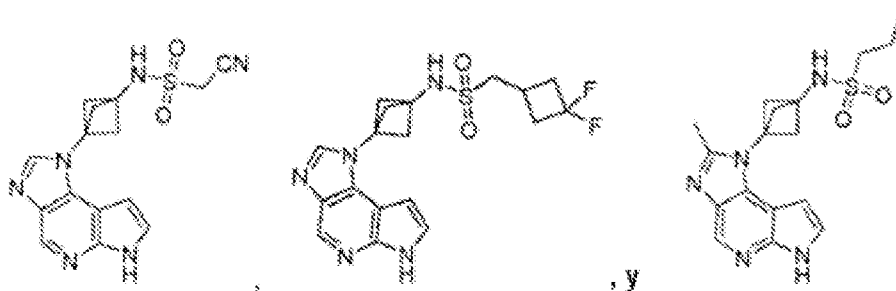
15 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^5 es NR^xR^y , en el que, preferentemente, uno de R^x y R^y es H; o en el que, preferentemente, el R^x y R^y juntos, junto con el N en NR^xR^y , forman un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, CN, OR', $NR'R''$, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; en el que, más preferentemente, el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 4 miembros.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, seleccionado entre:



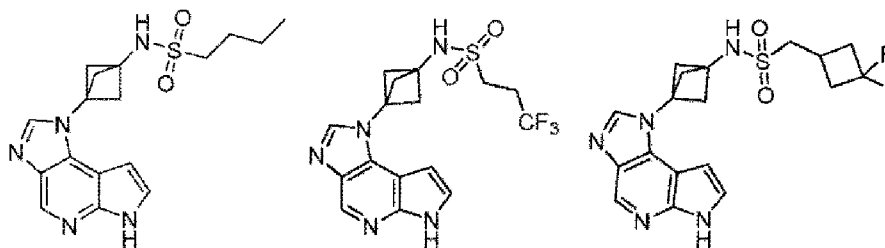
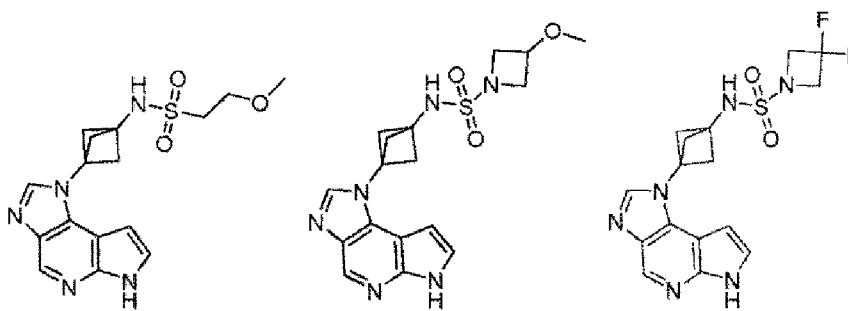
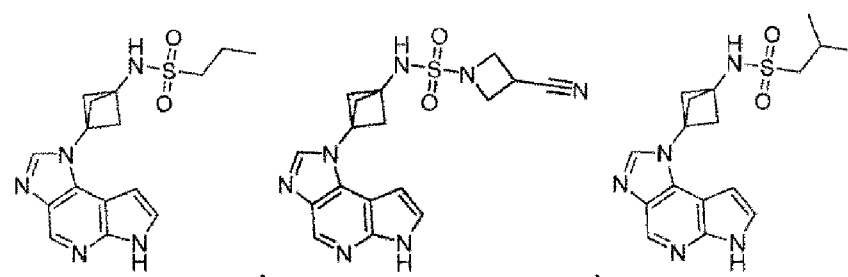
5

10



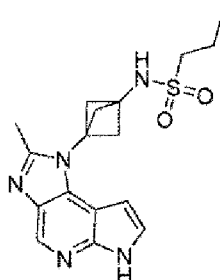
en particular seleccionados entre:

5



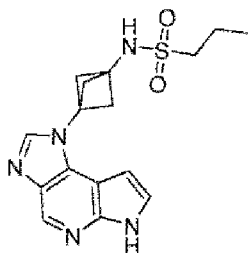
10

y



15

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que tiene la estructura de:



11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un procedimiento para tratar o reducir una enfermedad o trastorno, que comprende

administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la enfermedad o trastorno es una o más de las enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomediadas y cáncer, o una enfermedad o trastorno relacionado.

10 13. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 12, en la que la enfermedad o trastorno se selecciona entre: asma, alergias, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), endocrinopatías (por ejemplo, diabetes de tipo 1 y enfermedad de Graves), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS)), trastorno del espectro autista, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barré, trastorno obsesivo-compulsivo, neuritis óptica, degeneración retiniana, síndrome del ojo seco DES, 15 síndrome de Sjogren, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), enfermedades vasculares (por ejemplo, hipoacusia autoinmunitaria, vasculitis sistémica y aterosclerosis), enfermedades cutáneas (por ejemplo, acné vulgar dermatomiositis, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculitis, vitiligo y alopecias), tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, 20 enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, hepatitis crónica activa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, pénfigo, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), enfermedad de injerto contra huésped (GVDH), o una enfermedad o trastorno relacionado con las mismas.

25 14. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 12 o 13, en la que la enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria, preferiblemente, una enfermedad autoinmunitaria; o en la que la enfermedad o trastorno es una enfermedad inmunomediada; o en la que la enfermedad o trastorno es cáncer; o en la que la enfermedad o trastorno es una o más de las siguientes: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, DES, vitiligo, alopecia areata o alopecia total; o en la que la enfermedad se selecciona entre: hidradenitis supurativa, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, polimialgia reumática, dermatomiositis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, 30 colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes de tipo 1, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple (MS), hipoacusia autoinmunitaria, vasculitis sistémica, aterosclerosis, acné vulgar dermatomiositis, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculitis, vitiligo y alopecias.