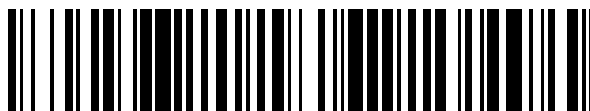


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 748**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016 PCT/CN2016/083426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16192563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016 E 16802486 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3305788**

54 Título: **Inhibidor de cinasa Janus**

30 Prioridad:

29.05.2015 CN 201510289933

23.05.2016 CN 201610344370

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2021

73 Titular/es:

**WUXI FORTUNE PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)**

**No.2 Rongyang 1st Road, Xishan Economic Zone
Wuxi, Jiangsu 214191, CN**

72 Inventor/es:

**WU, HAO;
MAO, WEIWEI;
HUANG, YIQIANG;
FAN, LILI y
CHEN, SHUHUI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 822 748 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de cinasa Janus

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una serie de inhibidores de cinasa Janus, en particular a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

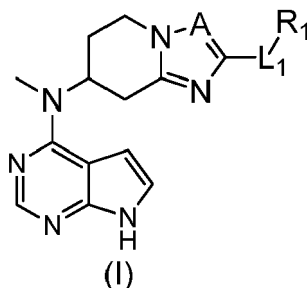
JAK pertenece a una familia de tirosina cinasas que están implicadas en inflamación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6. La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican inflamación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 mediante la administración de un compuesto de la presente invención.

Las cinasas Janus (JAK) son tirosina cinasas citoplasmáticas que transducen la señalización de citocinas a partir de receptores de membrana para los factores de transcripción STAT. En la técnica anterior se describen cuatro miembros de la familia JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Tras la unión de la citocina a su receptor, los miembros de la familia JAK se auto- y/o transfosforilan entre sí, seguido por fosforilación de STAT y luego migran al núcleo para modular la transcripción. La transducción de señales intracelulares de JAK-STAT es adecuada para los interferones, la mayoría de las interleucinas, así como una variedad de citocinas y factores endocrinos tales como EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF y PRL (Vainchenker W. *et al.* (2008)).

La combinación de modelos genéticos y la investigación de inhibidores de JAK de molécula pequeña reveló el potencial terapéutico de varias JAK. JAK3 está validada por la genética humana y de ratón como diana de inmunosupresión (O'Shea J. *et al.* (2004)). Los inhibidores de JAK3 tuvieron éxito en el desarrollo clínico, inicialmente para el rechazo de trasplantes de órganos, pero más tarde también en otras indicaciones inmunoinflamatorias tales como artritis reumatoide (AR), psoriasis y enfermedades de Crohn (<http://clinicaltrials.gov/>). TYK2 es una posible diana para enfermedades inmunoinflamatorias, estando validada por estudios de genética humana y de desactivación de ratones (Levy D. y Loomis C. (2007)). JAK1 es una nueva diana en el área de enfermedades inmunoinflamatorias. JAK1 se heterodimeriza con otras JAK para transducir la señalización proinflamatoria dirigida por citocinas. Por tanto, se espera que la inhibición de JAK1 y otras JAK sea un beneficio terapéutico para una serie de enfermedades inflamatorias y otras enfermedades dirigidas por la transducción de señales mediada por JAK. Los siguientes documentos dan a conocer inhibidores de JAK basados en un resto aminopirrolpirimidina como el presente en la fórmula (I) representada a continuación: documentos WO01/42246, WO2011/031554, WO2014/128591.

Breve resumen de la invención

Un objeto de esta invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que,

50 R se selecciona de C(R) o N;

L₁ se selecciona de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(R)-, -N(R)C(=O)N(R)-, -N(R)-, -S(=O)N(R)-, -S(=O)₂N(R)C(R)₂-, -S(=O)N(R)C(R)₂-;

55 R₁ se selecciona de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona de: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,

heterocicloalquilo de 3-6 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R;

R se selecciona independientemente de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R';

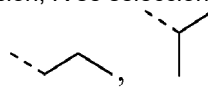
5

R' se selecciona de halógeno, OH, NH₂, CN, Me, Et, CF₃, CH₂CF₃, NHCH₃, N(CH₃)₂;

el "hetero" se selecciona de heteroátomos o heterogrupos, y se selecciona de N, O, S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, el número de "hetero" en cualquiera de las condiciones anteriores se selecciona independientemente de 1, 2 o 3.

10

En algunas realizaciones de la invención, R se selecciona de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona de: Me, Et,

NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, NH(CH₃)₂, , que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2 o 3 R'.

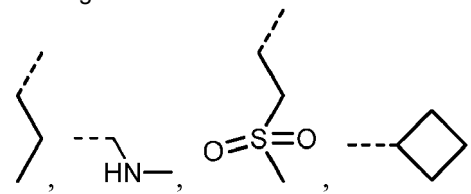
15

En algunas realizaciones de la invención, L₁ se selecciona de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NH-, -S(=O)NH-, -S(=O)₂NHCH₂-, -S(=O)NHCH₂-.

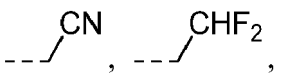
En algunas realizaciones de la invención, R₁ se selecciona de CN, OH, NH₂, o se selecciona de: alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂-N(alquilo C₁₋₂)₂, alquilo C₁₋₂-NH-alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₃, alquilo-S(=O)-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquilo de 4-5 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R.

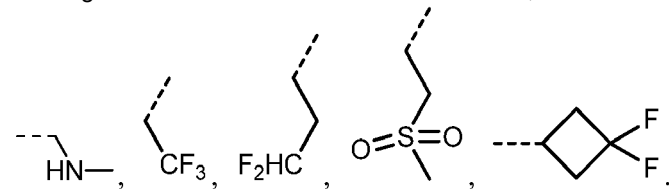
20

En algunas realizaciones de la invención, R₁ se selecciona de CN, o se selecciona de: Me, Et,

, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R.

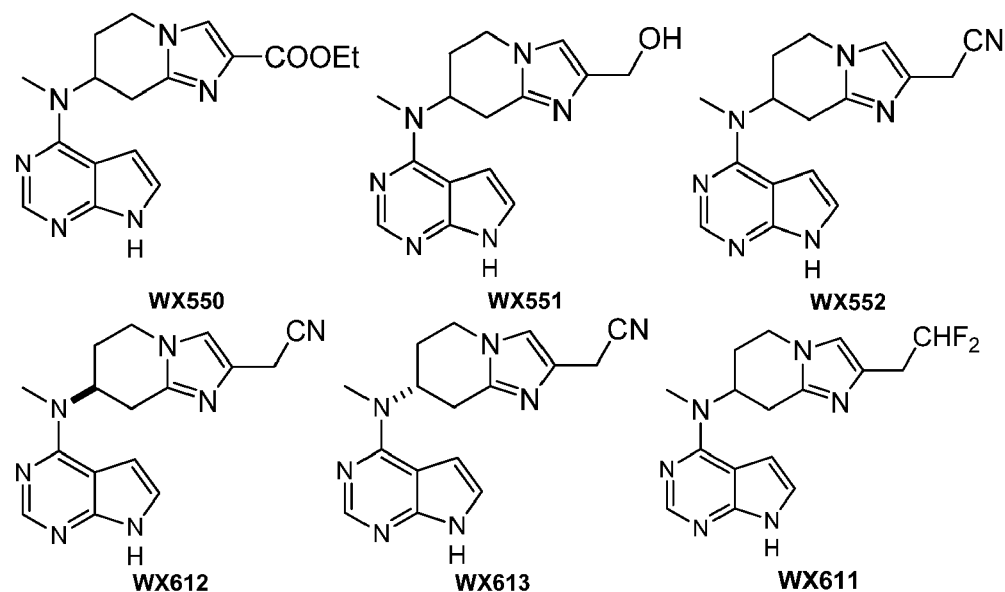
25

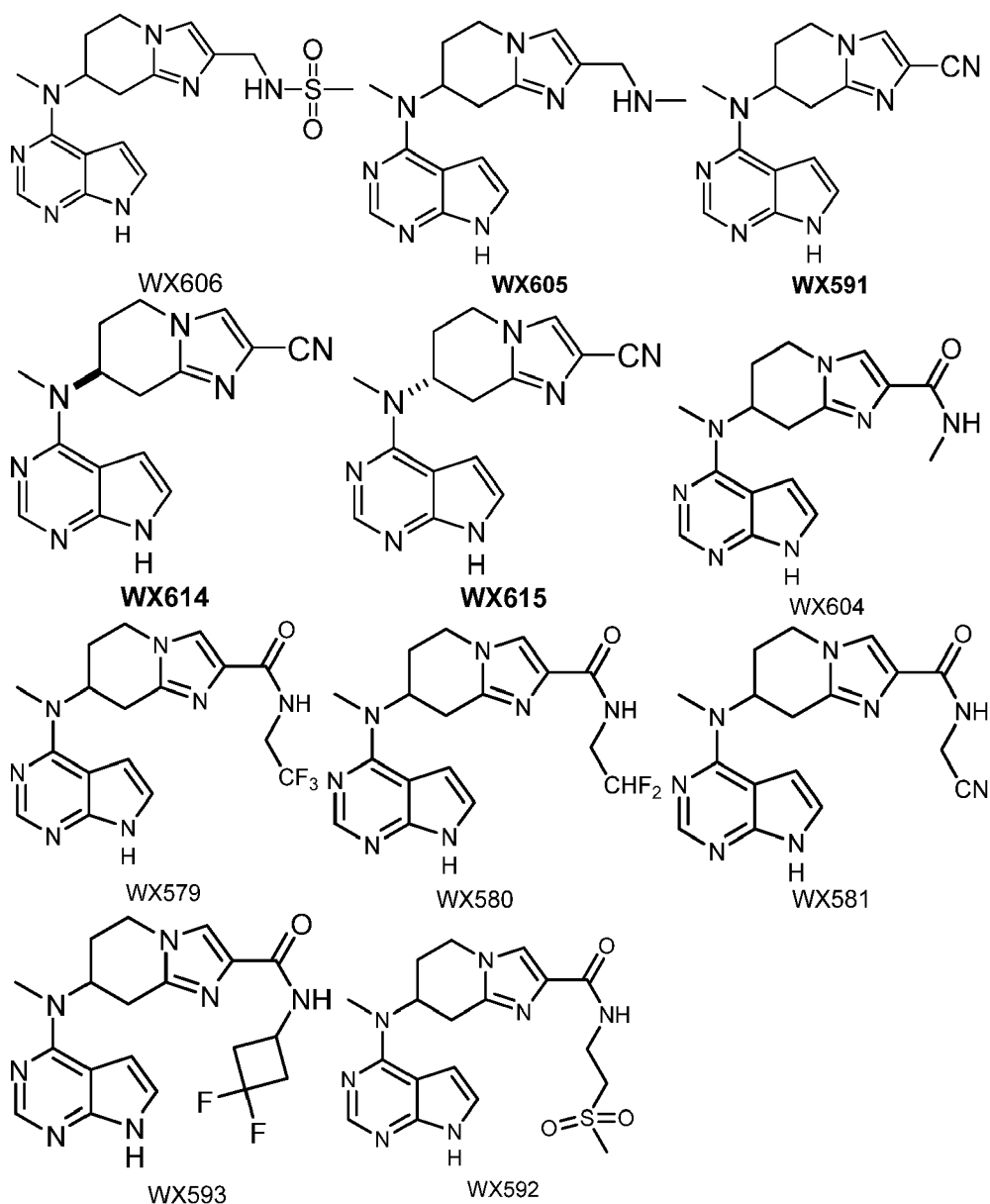
En algunas realizaciones de la invención, R₁ se selecciona de CN, Me, ,

.

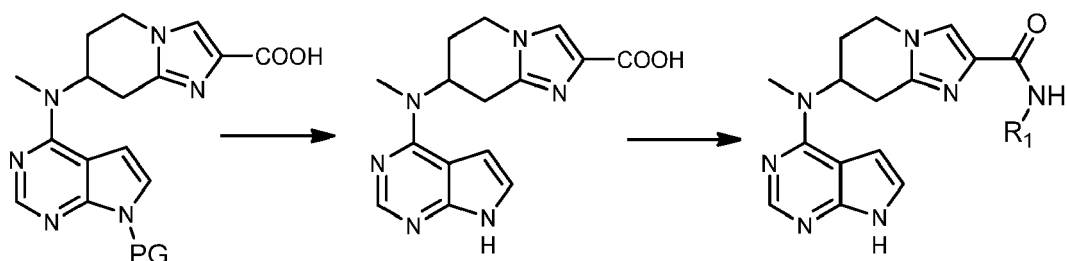
El compuesto de la invención se selecciona de:

30





5 La presente invención también proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:



en las que PG es un grupo protector de amino y se selecciona de benciloxycarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (Alloc), trimetiletoxicarbonilo (Teco), metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o-ftalilo (Pht), p-toluenosulfonilo (Tos), trifluoroacetilo (Tfa), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB).

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cinasa Janus.

5 En algunas realizaciones de la invención, la enfermedad anterior es artritis.

En algunas realizaciones de la invención, la enfermedad anterior es artritis reumatoide.

Definiciones

10 A menos que se especifique de otro modo, los siguientes términos y frases usados en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados. Un término o frase específico no debe considerarse incierto o poco claro sin definición específica, sino que debe entenderse en sus significados generales. Cuando aparece un nombre comercial en el presente documento, pretende referirse a su mercancía correspondiente o a su principio activo. Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico fiable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razón beneficio/riesgo razonable.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales del compuesto de la presente invención, que se preparan a partir de los compuestos que tienen un sustituyente particular encontrado por la presente invención con ácidos o bases relativamente no tóxicos. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto una cantidad suficiente de la base con la forma neutra de tales compuestos, o bien en una disolución pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, litio, calcio, amonio, amonio orgánico, magnesio y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto una cantidad suficiente del ácido con la forma neutra de tales compuestos, o bien en una disolución pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumarico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónicos y similares (véase Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de o bien base o bien ácido.

40 Preferiblemente, las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

45 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" pertenece a derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario de los compuestos originales formados, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Tales sales convencionales no tóxicas incluyen, pero sin limitarse a, las derivadas de sales de ácidos inorgánicos u orgánicos seleccionados de ácidos 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbonico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, yodhídrico, hidroxílico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y p-toluenosulfónico.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, iso-propanol o acetonitrilo.

65 Además de las formas de sal, los compuestos proporcionados por la presente invención también están en forma de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para convertirse en los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención

por métodos químicos o bioquímicos en el entorno *in vivo*.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, lo que incluye formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se abarquen dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces. Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están todos destinados a abarcarse en el alcance de la presente invención.

Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiscléricos y escléricos o enantioméricamente puros usados en el presente documento se toman de: Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120.

A menos que se especifique de otro modo, se usan cuñas y líneas discontinuas para indicar la configuración absoluta de un estereocentro. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se pretende incluir tanto isómeros geométricos *E* como *Z*. Todos los tautómeros están comprendidos también por la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos de tales compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros de pares (-) y (+), enantiómeros (*R*-) y (*S*-), diastereómeros, isómeros-*(D)*, isómeros-*(L)*, la mezcla racémica de los mismos y otra mezcla, tal como la mezcla enriquecida de enantiómeros o diastereómeros, tal como están cubiertos dentro del alcance de esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos de tales isómeros, así como mezclas de los mismos, pretenden incluirse en esta invención.

Pueden prepararse enantiómeros ópticamente activos (*R*-) y (*S*-), e isómeros *D*- y *L*- por síntesis quiral, o por reactivos quirales, o por cualquier otra técnica convencional. Si se desea un enantiómero de un determinado compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados por medios de resolución bien conocidos en la técnica, y la recuperación posterior de los enantiómeros puros. Adicionalmente, la separación de los enantiómeros y diastereómeros puede lograrse generalmente usando cromatografía que usa una fase estacionaria quiral y opcionalmente en combinación con un método de derivatización química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse usando isótopos radiactivos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

El término "portadores farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier formulación o medio portador capaz de suministrar una cantidad eficaz de la sustancia activa de la presente invención sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y que no tiene efectos secundarios tóxicos para el huésped o paciente. Los portadores representativos incluyen agua, aceites, vegetales y minerales, base de crema, matriz de loción, matriz de pomada y similares. Estas matrices incluyen agentes de suspensión, agentes de pegajosidad, potenciadores transdérmicos, y similares, cuyas formulaciones conocen bien los expertos en la técnica de cosméticos o medicamentos locales. En cuanto a la información adicional sobre los portadores, se hace referencia al contenido de "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)", que se incorpora por el presente documento como referencia.

El término "excipiente" se refiere en general al portador, diluyente y/o medio requerido por la preparación de una composición farmacéutica eficaz.

Para el fármaco o agente farmacológicamente activo, el término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. Para la dosificación oral en la presente invención, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la composición se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se usa en combinación con otra sustancia activa en la composición. La cantidad eficaz variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, dependiendo también del agente activo particular. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarla un experto habitual en la técnica según la experimentación convencional.

Los términos "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" significan una entidad química

que es eficaz para tratar un trastorno, enfermedad o estado diana.

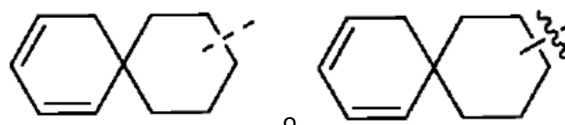
El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno del átomo designado se reemplaza por un sustituyente, siempre que la valencia del átomo designado sea normal y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. El término "sustituido opcionalmente" significa que puede sustituirse o puede no sustituirse, a menos que se especifique de otro modo, el tipo y el número de sustituyentes pueden estar opcionalmente en la base químicamente lograda.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en un constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos grupos R y R en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R. Además, son permisibles combinaciones de variables y sustituyentes solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando el número de un grupo de vinculación es 0, tal como $-(CRR)_0-$, indica que el grupo de unión es un enlace sencillo.

Cuando se selecciona una de las variables de un enlace sencillo, indica que los dos grupos a los que están unidos están directamente conectados, por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la estructura es en realidad A-Z.

Cuando un sustituyente está vacante, indica que el sustituyente está ausente, por ejemplo, cuando X está vacante en A-X, significa que la estructura es realmente A. Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por medio del cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dado, entonces tal sustituyente puede unirse por medio de cualquier átomo en tal sustituyente. Combinaciones de variables y/o sustituyentes solo son permisibles si tales combinaciones dan como resultado



compuestos estables. Por ejemplo, la unidad estructural indica que puede sustituirse en cualquier posición del grupo ciclohexilo o del grupo ciclohexadieno.

Salvo que se especifique de otro modo, el término "hetero" significa un heteroátomo o radical heteroátomo (es decir, un radical atómico que contiene un heteroátomo), incluyendo átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H), y radical atómico que contiene tales heteroátomos, por ejemplo, incluyendo oxígeno(O), nitrógeno(N), azufre(S), silicio(S), germanio(Ge), aluminio(Al), boro(B), -O-, -S-, =O, =S, $-C(=O)O-$, $-C(C=O)-$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2-$, y $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ o $-S(=O)N(H)-$ opcionalmente sustituido.

A menos que se especifique de otro modo, "ciclo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. El anillo incluye anillo monocíclico, anillo bicíclico, anillo de espiro o anillo puente. El número de átomos en el anillo se define habitualmente como el número de miembros de anillo, por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" se refiere a la disposición circundante de 5 a 7 átomos. A menos que se especifique otra cosa, el anillo contiene opcionalmente desde 1 hasta 3 heteroátomos. Por tanto, el término "anillo de 5 a 7 miembros" incluye tales como fenilo, piridilo y piperidinilo. Por otro lado, el término "anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero no incluye fenilo. El término "ciclo" también incluye un sistema cíclico que contiene al menos un anillo, en el que cada "ciclo" cumple independientemente con la definición anterior.

A menos que se especifique de otro modo, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende significar un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable, que incluye el heteroátomo o radical heteroátomo, que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y desde 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se condensa con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (NO, y S(O)_p, p representa 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede sustituirse o no sustituirse (es decir, N o NR, en el que R es H u otros sustituyentes ya definidos en el presente documento). El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o de carbono que dé como resultado una estructura estable. El anillo heterocíclico descrito en el presente documento puede sustituirse en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Tal como se usa en el presente documento, el término "sistema

heterocíclico aromático” o “grupo heteroarilo” pretende significar un anillo aromático heterocíclico monocíclico de 5, 6, 7 miembros o bicíclico de 10 miembros estable, y que consiste en átomos de carbono y desde 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otros sustituyentes ya definidos en el presente documento). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (NO, y S(O)p, p representa 1 o 2). Se observa que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. También se incluyen anillos puente en la definición de heterociclo. Un anillo puente se forma cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se observa que un puente convierte siempre un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En el anillo puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*, 6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, hidroxiindolilo, pirimidilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxantinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridoxazolilo, piridoxazolilo, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazolotienilo, tienooxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos de espiro.

El término “hidrocarbilo” o el término específico del mismo (tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, y similares), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se especifique de otro modo, una cadena lineal o ramificada, o un radical hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, que puede estar completamente saturada (tal como alquilo), mono o poliinsaturada (tal como alquenilo, alquinilo, arilo) y puede estar mono o polisustituida, y puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metenilo), y puede incluir radicales di y multivalentes, teniendo el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C₁-C₁₂ significa de uno a doce carbonos, C₁-C₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₁-C₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). “Hidrocarbilo” incluye, pero no se limita a, hidrocarburos alifáticos y aromáticos. El hidrocarburo alifático incluye hidrocarburo lineal y cíclico, lo que incluye específicamente, pero no se limita a, alquilo, alquenilo, alquinilo. El hidrocarburo aromático incluye, pero no se limita a, hidrocarburos aromáticos de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término “hidrocarbilo” significa un radical de cadena lineal o ramificada, o combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir radicales di y multivalentes. Ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo y homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique de otro modo, el término “heterohidrocarbilo” o el término específico del mismo (tal como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterofenilo, y similares), por sí mismo o en combinación con otro término, significa una cadena lineal o ramificada estable, o un radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en varios átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa una cadena lineal o ramificada estable, o radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en varios átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización representativa, el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en B, O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o radical heteroátomo puede colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo, incluyendo en la posición en la que el grupo hidrocarbilo está unido al resto de la molécula. Pero los términos “alcoxilo”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tialcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como -CH₂-NH-OCH₃.

A menos que se especifique de otro modo, los términos “ciclohidrocarbilo” y “heterociclohidrocarbilo” o el término específico del mismo (tal como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo,

cicloalquino, heterocicloalquino, y similares), por sí mismos o en combinación con otros términos, representan versiones cíclicas de “hidrocarbilo” y “heterohidrocarbilo”, respectivamente. Adicionalmente, para el heterohidrocarbilo o heterocicloalquino (tal como heteroalquilo, heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuranoindeole-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

A menos que se especifique de otro modo, el término “alquilo” se usa para representar un hidrocarbilo saturado lineal o ramificado que puede estar monosustituido (tal como -CH₂F) o polisustituido (tal como -CF₃), y puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metino). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (tal como n-propilo e isopropilo), butilo (tal como n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (tal como n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

A menos que se especifique de otro modo, el término “alqueno” se refiere a alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto a lo largo de la cadena, que puede estar monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Ejemplos de alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, dienilo y similares.

A menos que se especifique de otro modo, el término “alquino” se refiere a alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto de la cadena, que puede estar monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Ejemplos de alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

A menos que se especifique de otro modo, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, cualquiera de los cuales esté saturado, que puede estar monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornano, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecano y similares.

A menos que se especifique de otro modo, cicloalqueno incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable que tenga uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados en cualquier punto del anillo, que puede estar monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

A menos que se especifique de otro modo, cicloalquino incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable que tenga uno o más triples enlaces carbono-carbono en cualquier punto del anillo, que puede estar monosustituido o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se especifique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como “haloalquilo” pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término “haloalquilo (C₁-C₄)” pretende incluir, pero sin limitarse a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. A menos que se especifique de otro modo, los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

“Alcoxilo” representa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno, a menos que se especifique de otro modo, alcoxilo C₁₋₆ incluye el alcoxilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, s-butoxilo, t-butoxilo, n-pentoxilo y s-pentoxilo. El término “arilo” significa, a menos que se especifique otra cosa, un sustituyente poliinsaturado, aromático, hidrocarbonato, que puede estar mono-, di- o polisustituido, y puede ser monovalente, divalente o multivalente, y que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (tal como de 1 a 3 anillos; en el que al menos un anillo es el aromático) que se condensan entre sí o se unen covalentemente. El término “heteroarilo” se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización a modo de ejemplo, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el/los átomo(s) de nitrógeno se cuaterniza(n) opcionalmente. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describe a continuación.

Salvo que se especifique de otro modo, el término “arilo” cuando se usa en combinación con otros términos (por

ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, arilalquilo) incluye tanto anillos de arilo como de heteroarilo definidos anteriormente. Por tanto, los términos “arilalquilo” pretenden incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

El término “grupo saliente” quiere decir un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo a través de una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos trifluorometanosulfonato; cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, p-toluenosulfonato y similares; y grupos aciloxilo, tales como acetoxilo, trifluoroacetoxilo y similares.

El término “grupos protectores” incluye, pero no se limita a, “grupo protector de amino”, “grupo protector de hidroxilo” y “grupo protector de tiol”. El término “grupo protector de amino” significa un grupo protector adecuado para impedir dichas reacciones en la posición N de un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; acilo, por ejemplo, alcanoacilo, tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; alcóxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-di(4'-metoxifenil)metilo; sililo tal como trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBS) y similares. El término “grupo protector de hidroxilo” significa un grupo protector adecuado para impedir dichas reacciones en un grupo carboxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, alquilo, tal como metilo, etilo y terc-butilo; acilo, por ejemplo, alcanoacilo, tal como el acetilo; arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), bencilo (difenilmetilo, DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBS), y similares.

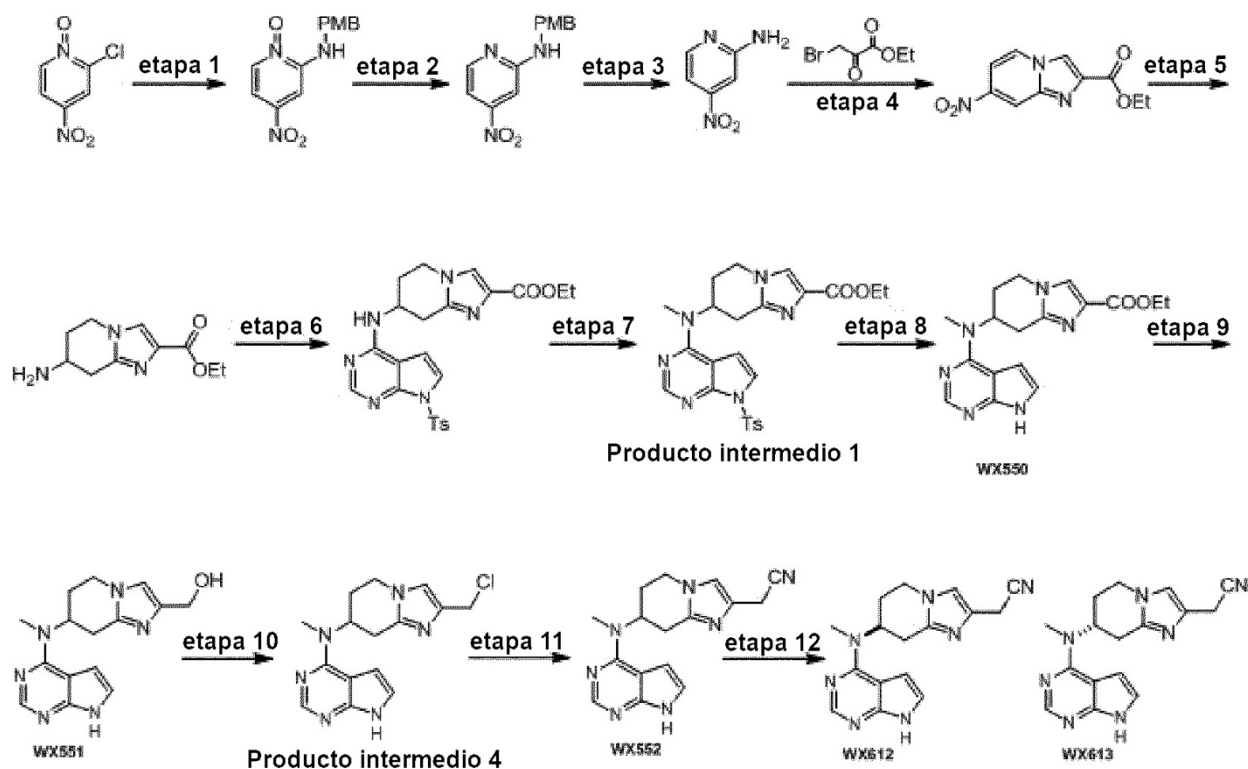
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en varios métodos de síntesis bien conocidos por el experto en la técnica. Los métodos incluyen las realizaciones específicas que se describen a continuación; las realizaciones formadas por la combinación con las siguientes realizaciones y otros métodos de síntesis química; y la sustitución por los mismos métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos de la presente invención.

Los disolventes usados en la presente invención están disponibles comercialmente. Y en la presente invención se usan las siguientes abreviaturas: ac. representa agua; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, EDC representa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperóxibenzoico; eq. representa una cantidad equivalente, igual; CDI representa carbonildiimidazol; DCM representa diclorometileno; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa N,N-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxicarbonilo y es un grupo protector de amina; BOC representa terc-butoxicarbonilo y es un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; t.a. representa temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-t-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa cloruro de tionilo, CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido p-toluenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(bencenosulfonil)bencenosulfonamida; NCS representa 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; *i*PrOH representa 2-propanol; p.f. representa punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio, Fmoc representa fluorenilmetoxicarbonilo, Alloc representa aliloxicarbonilo, Teco representa trimetiletoxicarbonilo, Pht representa o-ftalilo, Tos representa p-toluenosulfonilo, Tfa representa trifluoroacetilo, Bn representa bencilo, PMB representa p-metoxibencilo.

Los compuestos se nombran mediante trabajo manual o el software ChemDraw®, y los compuestos disponibles comercialmente se usan con el nombre de catálogo del proveedor.

Descripción detallada de las realizaciones

Ejemplo 1:



Etapa 1: Se disolvieron 2-cloro-4-nitro-1-oxo-piridin-1-io (40,0 g, 229,2 mmol) y (metoxifenil)metanamina (63 g, 458,4 mmol) en EtOH (400 ml). Se agitó la disolución resultante y se sometió a reflujo para reaccionar durante 5 horas. La CCF (PE:EA= 2:1) mostró que la reacción se completó. La mitad del volumen de EtOH se concentró y se enfrió en un baño de hielo durante 2 ~3 horas. Se filtró la mezcla fría y se lavó el sólido separado con PE (60 mlx3) y agua helada (60 mlx3) respectivamente, y luego se secó a vacío para dar N-[(4-(metoxifenil)metil]-4-nitro-1-oxo-piridin-1-io-2-amina (38,6 g, 140,2 mmol, rendimiento del 61,2%) como un sólido naranja. EM (ESI) calc. para C₁₃H₁₃N₃O₄ 275, hallado 276 [M+H]⁺.

Etapa 2: A N-[(4-(metoxifenil)metil]-4-nitro-1-oxo-piridin-1-io-2-amina (5,0 g, 18,16 mmol) en CHCl₃ (50 ml) se le añadió gota a gota POCl₃ (8,4 g, 60,8 mmol) a 0°C, después de la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se agitó vigorosamente durante 16 horas. La CCF (PE:EA= 1:1) mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido resultante con PE (30 mlx3) para dar N-[(4-(metoxifenil)metil]-4-nitropiridin-2-amina (4,2 g, un producto en bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₈N₆ 259, hallado 260 [M+H]⁺.

Etapa 3: A N-[(4-(metoxifenil)metil]-4-nitro-piridin-2-amina (4,2 g, 16,2 mmol) en disolución de tolueno (10 ml) se le añadió TFA gota a gota (5,0 ml) a temperatura ambiente. Entonces, se agitó la mezcla a 80°C para reaccionar durante 2 horas. La CCF (PE:EA= 1:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla a presión reducida para eliminar el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O (50 ml) y el pH del mismo se ajustó con NaHCO₃ sólido a neutro. La fase acuosa se extrajo con EA (50 mlx3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna (dióxido de silicio, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0~1:1) para dar 4-nitropiridin-2-amina (700 mg, 5,0 mmol, rendimiento del 31,1%) como un compuesto sólido naranja. EM (ESI) calc. para C₅H₅N₃O₂ 139, hallado 140 [M+H]⁺.

Etapa 4: A 4-nitropiridin-2-amina (200 mg, 1,4 mmol) en DME (5 ml) se le añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (280 mg, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla resultante se agitara a 25°C para reaccionar durante 1 hora, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo con EtOH (10 ml) y se sometió a reflujo para reaccionar durante 3 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró el disolvente a presión reducida. Se alcalinizó el residuo con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (15 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en columna (EA:PE= 10-60%) para dar 7-nitroimidazo[1,2-]piridin-2-carboxilato de etilo (302 mg, rendimiento del 88,9%) como un compuesto sólido amarillo pálido. EM (ESI) calc. para C₁₀H₉N₃O₄ 235, hallado 236 [M+H]⁺.

Etapa 5: A una disolución de 7-nitroimidazo[1,2-]piridin-2-carboxilato de etilo (150 mg, 637,8 mmol) en etanol (20 ml)

se le añadieron HCl (7 mg, 0,2 mmol) y PtO₂ (15 mg, 0,6 mmol) respectivamente a temperatura ambiente. Se vacía el sistema de reacción repetidamente y se llena con nitrógeno tres veces, y luego se llena con H₂ (50 psi) y se agita a 50°C para reaccionar durante 16 horas. La CCF (PE:EA= 1:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mitad del volumen de la mezcla y se filtró para dar clorhidrato de 7-amino-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo (120 mg, producto en bruto) como un compuesto sólido blanco. EM (ESI) calc. para C₁₀H₁₅N₃O₂ 209, hallado 210 [M+H]⁺.

Etapa 6: Se disolvió clorhidrato de 7-amino-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,4 mmol) y 4-cloro-7-tosil-pirrol[2,3-d]pirimidina (137 mg, 0,4 mmol) en n-BuOH (5 ml) y se añadió DIEA (158 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó y se sometió a reflujo para reaccionar durante 16 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con H₂O (10 ml), se extrajo la fase acuosa con EA (20 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (PE:EA= 0:1) para dar 7-[[7-tosil-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (55 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 28,1%) como un compuesto sólido amarillo pálido. EM (ESI) calc. para C₂₃H₂₄N₆O₄S 480, hallado 481 [M+H]⁺.

Etapa 7: A una disolución de 7-[[7-(tosil)pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 6,2 mmol) en THF (150 ml) se le añadió NaH (499 mg, 12,5 mmol) en lotes a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se continuó agitando a esta temperatura durante 1 hora, y luego se añadió MeI (7,1 g, 50,2 mmol) gota a gota. Después de la adición, se movió para agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se completó. Se añadió NH₄Cl saturado (10 ml) y se enfrió, y luego se añadió agua helada (50 ml) para diluirlo. Se extrajo la fase acuosa con un disolvente mixto de DCM/MeOH (3:1, 50 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante a través de cromatografía rápida en columna (DCM:MeOH=10:1) para dar 7-[metil-[7-(tosil)pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (producto intermedio 1) (1,5 g, rendimiento del 45%) como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) calc. para C₂₄H₂₆N₆O₄S 494, hallado 495 [M+H]⁺.

Etapa 8: A una disolución de 7-[metil-[7-(tosil)pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,0 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió NaOEt (1,0 g, 15 mmol) a 25°C, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La CCF (DCM:MeOH=10:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH(10:1, 50 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (dióxido de silicio, DCM/MeOH= 1/0~10:1) para dar 7-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (WX550, producto intermedio 2) (600 mg, 1,76 mmol, rendimiento del 58,2%) como un compuesto sólido blanco. EM (ESI) calc. para C₁₇H₂₀N₆O₂ 340, hallado 341 [M+H]⁺.

Etapa 9: A una disolución de 7-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,5 mmol) en THF (10,00 ml) se le añadió LiAlH₄ (111 mg, 2,9 mmol) en lotes a 0°C. La mezcla resultante se movió para agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF (DCM:MeOH=10:1) mostró que la reacción se completó. A 90°C, se añadió H₂O/THF=1/1 (20 ml), se extinguió y se filtró. Se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH (10:1, 50 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 7-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol (producto intermedio 3) (320 mg, producto en bruto) como un compuesto sólido amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₈N₆O 298, hallado 299 [M+H]⁺.

Etapa 10: A una disolución de 7-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol (150 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (300 mg, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 1 hora. La CCF (DCM:MeOH=10:1) mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar N-[2-(clorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-amina (150 mg, producto en bruto de clorhidrato) (producto intermedio 4) como un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₇ClN₆ 316, hallado 317 [M+H]⁺.

Etapa 11: A una disolución de N-[2-(clorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-amina (150 mg, 0,42 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió cianuro sódico (41 mg, 0,85 mmol). Entonces se agitó la mezcla a 40°C para reaccionar durante 10 horas. La CL-EM mostró que la materia prima se consumió completamente y que se produjo el producto. Se añadió agua (10 ml) y se extinguió. Se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH(3:1, 20 mlx3). Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua salada saturada (20 mlx2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida. Se separó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (condición alcalina) para dar 2-[7-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]acetonitrilo (WX552) (60 mg, rendimiento del 46%) como un compuesto sólido blanco. EM (ESI) calc. para C₁₆H₁₇N₇ 307, hallado 308 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,12 (s, 1H), 7,16 (d,

J=3,01 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,01 Hz, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 3,95-4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,88-3,08 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,05 (d, J=11,80 Hz, 1H).

Etapa 12: Se separó 2-[7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]acetronitrilo racémico (WX552) (30 mg) a través de una columna quiral para dar (S o R) 2-[7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]acetronitrilo (WX612, 10 mg) y (R o S) 2-[7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]acetronitrilo (WX613, 11 mg).

La condición de la separación por SFC:

Columna: Columna quiral AD (250 mmx330 mm, 10 μ m)

Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: B: isopropanol (que contiene el 0,1% de agua amoniacal), A:B= 60:40

Velocidad de flujo: 80 ml/min

Temperatura de columna: 38°C

Longitud de onda: 220 nm

Presión de inyección: 100 bares

Temperatura de boquilla: 60°C

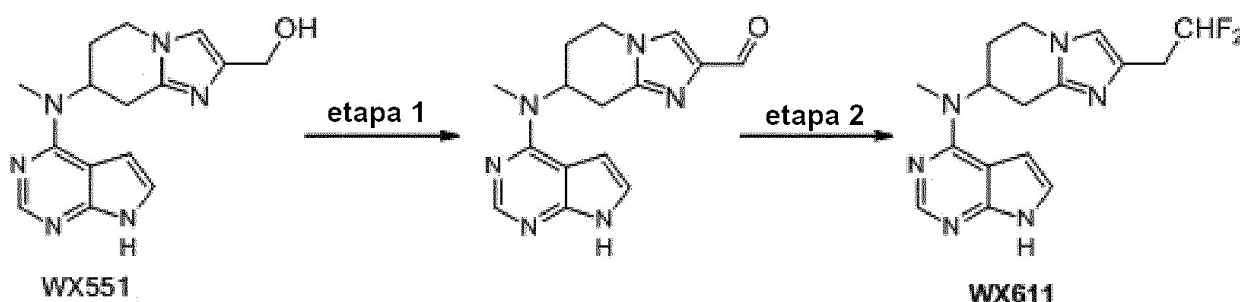
Temperatura de evaporación: 20°C

Temperatura de acabado: 25°C

WX612: tiempo de retención 4,870 min; EM (ESI) calc. para C₁₆H₁₇N₇ 307, hallado 308 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,41-5,51 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,14 (dt, J=4,27, 12,17 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,04-3,19 (m, 2H), 2,46 (dq, J=5,77, 12,38 Hz, 1H), 2,21 (d, J=13,05 Hz, 1H).

WX613: tiempo de retención 5,709 min; EM (ESI) calc. para C₁₆H₁₇N₇ 307, hallado 308 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,37-5,51 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,14 (dt, J=4,52, 12,30 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,03-3,20 (m, 2H), 2,46 (dq, J=5,90, 12,34 Hz, 1H), 2,21 (d, J=11,80 Hz, 1H)

Ejemplo 2:

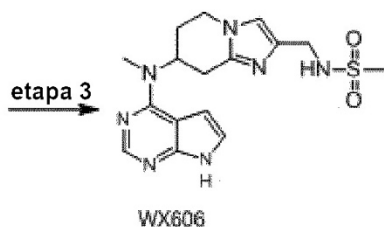
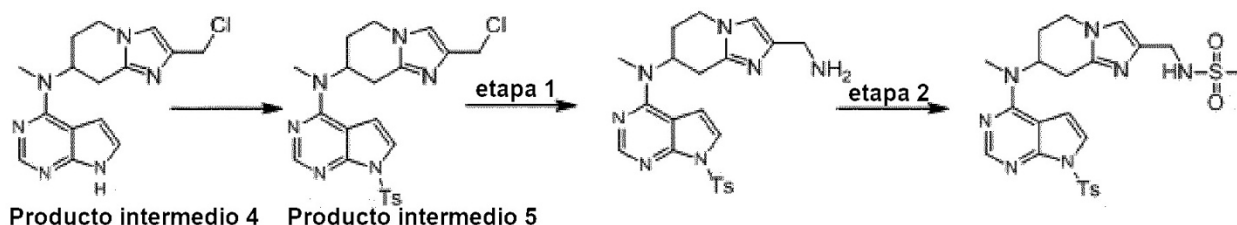


Etapa 1: A una disolución de 7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol (producto intermedio 2) (200 mg, 0,44 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió dióxido de manganeso activado (384 mg, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante a 50°C para reaccionar durante 4 horas. La CL-EM mostró que el reactante se consumió completamente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar 7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído (160 mg, producto en bruto) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₆N₆O 296, hallado 297 [M+H]⁺.

Etapa 2: A una disolución de 7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído (159 mg, 0,35 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (228 mg, 1,41 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se movió para agitar a 25°C para reaccionar durante 14 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se vertió la mezcla de reacción en disolución de bicarbonato de sodio saturada de enfriamiento (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 15 mlx3). Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

destiló a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (método alcalino) para dar N-(2-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amino (WX611) (156 mg, rendimiento del 93,6%). EM (ESI) calc. para $C_{16}H_{18}F_2N_6$ 332, hallado 333 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, metanol-d₄) 8,44 (s. a., 1H), 8,01 (s. a., 1H), 7,40 (s. a., 1H), 7,03 (s. a., 1H), 5,84-6,22 (m, 1H), 5,64 (s. a., 1H), 4,55 (d, J=9,79 Hz, 1H), 4,40 (d, J=10,29 Hz, 1H), 3,78 (t, J=14,43 Hz, 2H), 3,56 (a. a., 3H), 3,48 (s. a., 2H), 3,37 (s, 1H), 2,68 (d, J=7,53 Hz, 1H), 2,42 (d, J=12,30 Hz, 1H)

Ejemplo 3:

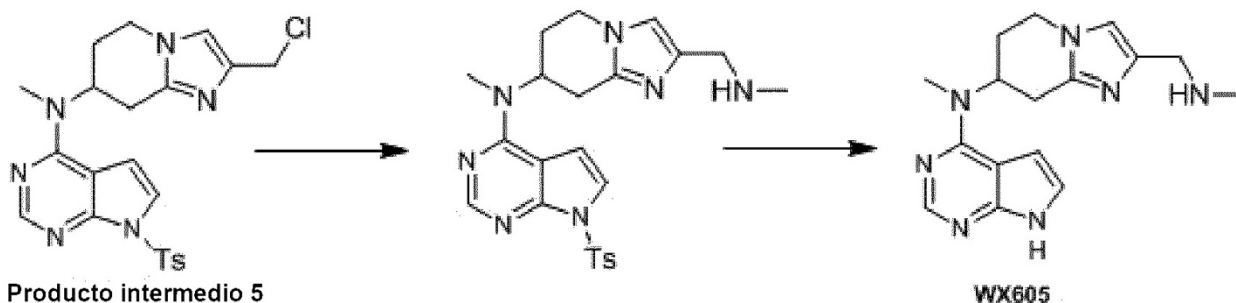


Etapa 1: A una disolución de N-[2-(clorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7-(p-toluenosulfonil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (producto intermedio 5) (130 mg, 0,28 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió una disolución de NH_3 en MeOH (10 ml, 10 M) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 10 horas. La CCF (DCM:MeOH=10:1) mostró que la reacción se completó. Se añadió H_2O (20 ml) para extinguir la mezcla. Se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH (5:1, 15 mlx3). Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar N-[2-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7-(p-toluenosulfonil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (60 mg, producto en bruto) como un compuesto sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_2S$ 451, hallado 452 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una disolución de N-[2-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7-(p-toluenosulfonil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (150 mg, 0,33 mmol) y TEA (100 mg, 1 mmol) disuelta en DCM (5 ml), se le añadió cloruro de metilsulfonio (46 mg, 0,4 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se movió a 25°C para agitar durante 16 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla a presión reducida para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo resultante con H_2O (15 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (5:1, 30 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar N-((7-(metil-(7-p-toluoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amina)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (60 mg, producto en bruto) como un compuesto sólido amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) calc. para $C_{23}H_{27}N_7O_4S_2$ 529, hallado 530 $[M+H]^+$.

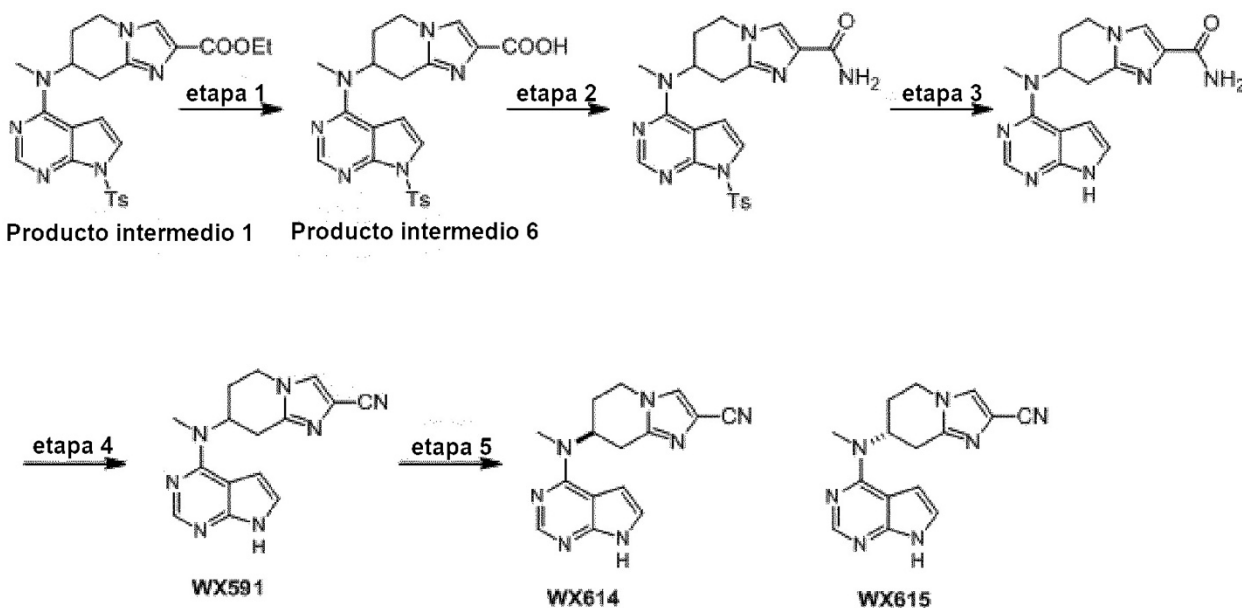
Etapa 3: A una disolución de N-((7-(metil-(7-p-toluoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amina)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (50 mg, 0,94 mmol) en H_2O (5 ml)/THF (5 ml) se le añadió NaOH (6 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante y se sometió a reflujo a 90°C durante 4 horas. La CCF mostró que la materia prima se consumió completamente y se produjo un nuevo punto; la CL-EM mostró el peso molecular objetivo. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo con H_2O (15 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (3:1, 20 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (condición alcalina) para dar N-((7-(metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amina)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (WX606, 22 mg, rendimiento del 62,1%). EM (ESI) calc. para $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ 375, hallado 376 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,13 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (d, J=3,76 Hz, 1H), 5,39-5,48 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,45 (dq, J=5,90, 12,34 Hz, 1H), 2,21 (d, J=11,29 Hz, 1H)

Ejemplo 4:



5 El método de preparación y purificación de N-metil-N-[2-(metilaminometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-7H-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (WX605) es similar al método de preparación y purificación para WX606. A una disolución de N-[2-(clorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-7-(p-toluenosulfonil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (producto intermedio 5) (130 mg, 0,28 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió una disolución de metilamina en MeOH (10 ml, 10 M) para dar el compuesto de metilamina, que se hidrolizó con NaOH en H₂O (5 ml)/THF (5 ml). Tras completarse la reacción, se trató con el mismo proceso y se separó mediante HPLC para dar N-metil-N-[2-(metilaminometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-7H-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (WX605) (25 mg, rendimiento del 68%). EM (ESI) calc. para C₁₆H₂₁N₇ 311, hallado 312 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 8,15 (s, 1H), 7,02 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,46 (s, a, 1H), 4,00-4,18 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,37 (d, J=16,31 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 1H), 2,96 (dd, J=11,80, 16,06 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H)

15 Ejemplo 5:



20 Etapa 1: A una disolución de 7-[metil-[7-(tosil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (4,0 g, 8,1 mmol) en THF (40 ml) y H₂O (8 ml) se le añadió LiOH·H₂O (509 mg, 12,1 mmol). Se agitó la mezcla a 20°C durante 10 horas. La CCF mostró que el reactante se consumió completamente. El THF se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida. Se ajustó el residuo con HCl 2M (4 ml) a pH=2-3 para dar un sólido blanco. Se separó por filtración el sólido y se concentró a presión reducida para dar ácido 7-[metil-[7-(tosil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (3,6 g, rendimiento del 95,4%) como un sólido blanco. EM (ESI) calc. para C₂₂H₂₂N₆O₄S 466, hallado 467 [M+H]⁺.

30 Etapa 2: A una disolución de ácido 7-[metil-[7-(tosil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (1,8 g, 3,9 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió CDI (751 mg, 4,6 mmol) a 0°C. La temperatura de la mezcla de reacción se calentó hasta 25°C para agitar durante 2 horas. Después de añadir cloruro de amonio sólido (2,1 g, 38,6 mmol), se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM mostró que el reactante se consumió completamente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (50 ml) y se separó el sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con agua (20 ml) y se secó por centrifugación seco para dar 7-[metil-[7-(tosil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (2,5 g, producto en bruto) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ESI) calc. para C₂₂H₂₃N₇O₃S 465, hallado 466 [M+H]⁺.

Etapa 3: Se disolvió 7-[metil-[7-(tosil)pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (2,5 g, 5,4 mmol) en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (6 ml) y NaOH (429,6 mg, 10,7 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 30 min. La CL-EM mostró que el reactante se consumió completamente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (2,0 g de producto en bruto) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₇N₇O 311, hallado 312 [M+H]⁺.

Etapa 4: A una disolución de 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (2,0 g, 6,4 mmol) y trietilamina (3,9 g, 38,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota TFAA (4,1 g, 19,3 mmol) a 0°C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La CL-EM mostró que el reactante se consumió completamente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (20 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (5:1, 100 mlx2). Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada saturada (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH=de 40/1 a 20:1) para dar 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-nitrilo (WX591, 378 mg, rendimiento del 19,8%). EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₅N₇ 293, hallado 294 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Hz, 1H), 5,33 (s. a, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Hz, 1H).

Etapa 5: Se separó 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-nitrilo (30 mg, 102,3 umol) a través de columna quiral para dar (S o R) 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-nitrilo (P1, WX614, 10 mg, rendimiento del 32,8%) y (R o S) 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-nitrilo (WX615, 10 mg, rendimiento del 31,9%).

La condición de la separación por SFC:

Columna: Columna quiral AD (250 mmx330 mm, 10 um)

Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: B: etanol (que contiene el 0,1% de isopropanol), A:B=55:45

Velocidad de flujo: 80 ml/min

Temperatura de columna: 38°C

Longitud de onda: 220 nm

Presión de inyección: 100 bares

Temperatura de boquilla: 60°C

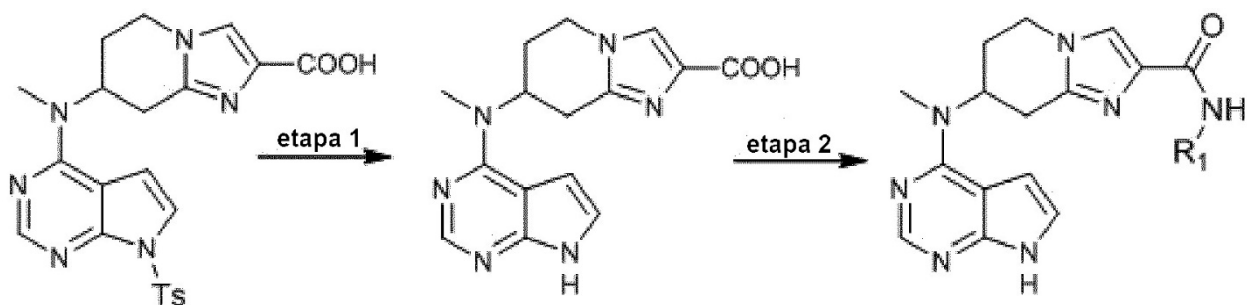
Temperatura de evaporación: 20°C

Temperatura de acabado: 25°C

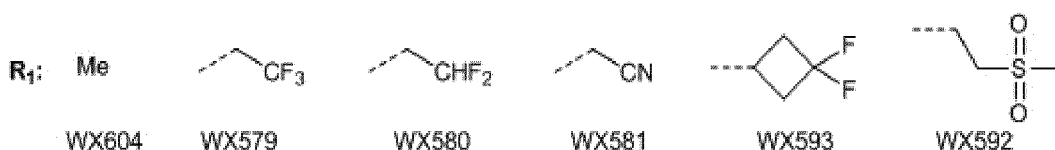
WX614: tiempo de retención 5,507 min; EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₅N₇ 293, hallado 294 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Hz, 1H), 5,33 (s. a, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Hz, 1H).

WX615: tiempo de retención 6,407 min; EM (ESI) calc. para C₁₅H₁₅N₇ 293, hallado 294 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Hz, 1H), 5,33 (s. a, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Hz, 1H).

Ejemplo 6:



Producto intermedio 6



- 5 Etapa 1: El método de preparación y purificación para ácido 7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico es similar al método de preparación y purificación para 7-[metil-[7-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida. EM (ESI) calc. para $C_{15}H_{16}N_6O_2$ 312, hallado 313 $[M+H]^+$.
- 10 Etapa 2: Se disolvió ácido 7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (120 mg, 384,2 μ mol) y EDCI (184 mg, 960,5 μ mol) en piridina (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 15 min y luego se añadió 3,3-difluorociclobutanamina (120 mg, 384,2 μ mol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 1 hora. La CL-EM mostró que la materia prima se consumió completamente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con DCM:i-PrOH=3:1 (20 mlx3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (condición alcalina) para dar N-(3,3-difluorociclobutil)-7-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (WX593) (30 mg, rendimiento del 15,9%). EM (ESI) calc. para $C_{19}H_{21}F_2N_7O$ 401, hallado 402 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,76 Hz, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,42-5,53 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,48 (dq, J=5,65, 12,34 Hz, 1H), 2,23 (d, J=11,29 Hz, 1H).
- 15
- 20

Los compuestos WX579, WX580, WX581, WX592 y WX604 pueden producirse a través de un método de preparación y purificación similar al compuesto WX593. WX593 (15 mg, rendimiento del 9,6%). EM (ESI) calc. para $C_{17}H_{18}F_3N_7O$ 393, hallado 394 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,41-5,54 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,20 (dt, J=4,39, 12,36 Hz, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,47 (dq, J=5,77, 12,38 Hz, 1H), 2,23 (d, J=11,54 Hz, 1H).

25

WX580 (25 mg, rendimiento del 29,7%). EM (ESI) calc. para $C_{17}H_{19}F_2N_7O$ 375, hallado 376 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) 8,44 (s. a., 1H), 8,01 (s. a., 1H), 7,40 (s. a., 1H), 7,03 (s. a., 1H), 5,84-6,22 (m, 1H), 5,64 (s. a., 1H), 4,55 (d, J=9,79 Hz, 1H), 4,40 (d, J=10,29 Hz, 1H), 3,78 (t, J=14,43 Hz, 2H), 3,56 (s. a., 3H), 3,48 (s. a., 2H), 3,37 (s, 1H), 2,68 (d, J=7,53 Hz, 1H), 2,42 (d, J=12,30 Hz, 1H).

30

WX581 (35 mg, rendimiento del 44,6%). EM (ESI) calc. para $C_{17}H_{18}N_8O$ 350, hallado 351 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,76 Hz, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,42-5,55 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 3H), 4,21 (dt, J=4,52, 12,42 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,48 (tt, J=6,24, 12,45 Hz, 1H), 2,23 (d, J=10,29 Hz, 1H).

35

WX592 (25 mg, rendimiento del 15,6%). EM (ESI) calc. para $C_{18}H_{23}N_7O_3S$ 417, hallado 418 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,76 Hz, 1H), 5,64 (d, J=8,53 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=4,02, 13,30 Hz, 1H), 4,37 (dt, J=4,27, 12,55 Hz, 1H), 3,88 (t, J=6,65 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,42 (d, J=13,05 Hz, 1H).

40

WX604 (65 mg, rendimiento del 41,6%). EM (ESI) calc. para $C_{16}H_{19}N_7O$ 325, hallado 326 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,52 (d, J=3,51 Hz, 1H), 5,45 (s. a., 1H), 4,06-4,25 (m, 2H), 4,02 (s. a., 2H), 3,26-3,36 (m, 4H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,96 (dd, J=11,80, 16,06 Hz, 1H), 2,09-2,37 (m, 2H).

45

Prueba de actividad *in vitro* de cinasa Jak1, Jak2 y Jak3

50 Materiales experimentales

La proteasa humana recombinante de JAK1, JAK2 y JAK3 se adquirió de Life technology. El péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) y el anticuerpo anti-fosfotirosina LANCE Eu-W1024 (PT66) se adquirieron de PerkinElmer. Se usó un lector de ELISA multimodo, Envison (PerkinElmer).

5

Método experimental

El compuesto de prueba se diluyó según un gradiente de tres veces la concentración con una concentración final de 10 uM a 0,17 nM a 11 concentraciones en total, cada concentración con dos orificios complejos, y el contenido de DMSO en la detección fue del 1%.

10

Reacción enzimática de JAK1

2 nM de proteína cinasa JAK1, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023), 38 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de TDT, el 0,01% de BRIJ-35. El damero es una placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 90 min y el sistema de reacción fue de 10 ul.

15

Reacción enzimática de JAK2

0,02 nM de proteína cinasa JAK2, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023), 12 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de TDT, el 0,01% de BRIJ-35. El damero es una placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 60 min y el sistema de reacción fue de 10 ul.

20

25

Reacción enzimática de JAK3

0,05 nM de proteína cinasa JAK2, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™ JAK-1 (Tyr1023), 4 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de TDT, el 0,01% de BRIJ-35. El damero es una placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 90 min y el sistema de reacción fue de 10 ul.

30

Determinación para la reacción

Se añadieron 10 ul de reactivo de detección a la placa de reacción, donde la concentración final de anticuerpo anti-fosfotirosina LANCE Eu-W1024 (PT66) fue de 2 nM, la concentración final de EDTA fue de 10 nM, se incubó a temperatura ambiente durante 60 min, con el lector Envison.

35

Análisis de datos

La lectura se convirtió en razón de inhibición (%) mediante la siguiente fórmula: la razón de inhibición (%) = (mín.-razón)/(máx.-mín.)x100%. El ajuste de curva de cuatro parámetros (modelo 205 en XLFIT5, iDBS) midió los datos de CI50, tal como se muestra en la tabla 1.

40

45 Tabla 1

Compuesto	JAK1	JAK2
WX550	C	D
WX551	C	D
WX552	B	C
WX579	C	D
WX580	C	D
WX581	C	D
WX593	D	D
WX592	D	D
WX604	C	D
WX605	D	D
WX606	C	D
WX591	B	C
WX612	D	D
WX613	B	C
WX614	A	B
WX615	D	D
WX611	B	C
WX550	C	D
WX551	C	D
WX552	B	C
WX579	C	D
WX580	C	D
WX581	C	D
WX593	D	D
WX592	D	D
WX604	C	D
WX605	D	D
WX606	C	D
WX591	B	C
WX612	D	D
WX613	B	C
WX614	A	B
WX615	D	D
WX611	B	C

A<10 nM; 10<B<100 nM; 100<C≤1000 nM; D1 > 1000 nM

Prueba farmacocinética (PK)

- 5 La disolución transparente obtenida al disolver el compuesto de prueba se administró respectivamente por inyección en la vena de la cola y sonda nasogástrica en los ratones DBA/1 (ayuno durante la noche, de 7 a 8 semanas de edad). Después de la administración del compuesto de prueba, los ratones en el grupo de inyección en la vena a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas, y el grupo de sonda nasogástrica a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas, se recoge sangre de la vena mandibular y se centrifuga para obtener plasma. La concentración plasmática se determinó mediante CL-EM/EM y los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante el método trapezoidal logarítmico lineal de modelo
- 10 no compartimental usando el software farmacocinético WinNonLin™ versión 6.3.

Tabla 2-1 Los resultados de prueba PK de WX552 en ratones

Parámetros PK	Media
T _{1/2} (h)	1,18
C _{máx.} (nM)	3723
AUC _{0-inf} (nM.h)	11448
Biodisponibilidad (%) ^a	74,39

15

Tabla 2-2 Los resultados de prueba PK de WX591 en ratones

Parámetros PK	Media
T _{1/2} (h)	2,26
C _{máx.} (nM)	3017
AUC _{0-inf} (nM.h)	10467
Biodisponibilidad (%) ^a	87,0

20

Tabla 2-3 Los resultados de prueba PK de WX614 en ratones

Parámetros PK	Media
T _{1/2} (h)	1,76
C _{máx.} (nM)	3087
AUC _{0-inf} (nM.h)	10200
Biodisponibilidad (%) ^a	73,9

Los compuestos WX552, WX591 y WX614 de la presente invención tienen buena biodisponibilidad oral y mayor exposición en ratones, lo cual es beneficioso para producir efectos farmacológicos *in vivo*.

5

Prueba de eficacia del modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas:

El efecto de los compuestos de la presente invención sobre el tratamiento de la artritis se verificó mediante modelos de artritis por adyuvante en ratas.

10

Se anestesiaron con isoflurano ratas Lewis hembra con un peso corporal de 160-180 g y se les inyectaron 0,1 ml de suspensión de *Mycobacterium tuberculosis* por vía subcutánea en el pie posterior izquierdo. Después del modelado durante 13 días, se administró el compuesto de prueba correspondiente, de manera que a las ratas se les administraron respectivamente 1 mpk, 3 mpk, 10 mpk del compuesto de prueba WX614, 10 mpk del compuesto de prueba WX552 y 10 mpk del compuesto de prueba WX591 disuelto en un disolvente mixto de DMSO/PEG400/H₂O, y se administró por vía oral a ratas Lewis hembra (10 ratas en cada grupo de dosis). Dos semanas después de la administración continua, se observó el estado de las ratas y se registró y puntuó el volumen del pie hinchado. Los experimentos mostraron que todos los compuestos de la presente invención WX614, WX552 y WX591 presentan buena actividad inhibidora de la artritis.

15

20

Tabla 3-1

Compuesto	Dosis (mg/kg)	AUC (%)
Grupo de control de disolventes	0	0%
Compuesto WX552	10	31,7
Compuesto WX591	10	44,7
Compuesto WX614	1	20,2
	3	50,2
	10	61,8

Prueba de eficacia del modelo de artritis inducida por colágeno en ratón:

El efecto de los compuestos de la presente invención sobre el tratamiento de la artritis se verificó mediante el modelo de artritis inducida por colágeno en ratón.

Se seleccionaron los ratones macho DBA/1 y se les inyectaron por vía subcutánea emulsiones de colágeno y adyuvante completo de Freund en la base de la cola el día 0 y el día 21, y el día 29 los ratones se dividieron en grupos. El compuesto WX6144 (3 mpk, 10 mpk, 30 mpk) se disolvió en DMSO/PEG400/H₂O [5/20/75 (v/v/v)] y se administró por vía oral a ratones CIA (Shanghai SLAC Laboratory Animal Co., Ltd, 10 ratones en cada grupo de dosis), y los ratones se sometieron a administración continua durante 2 semanas, se registró el peso de los ratones y se puntuó clínicamente la artritis de los ratones. Los resultados mostraron que el compuesto WX614 de la presente invención tenía un efecto terapéutico significativo sobre la artritis reumatoide de ratón.

35

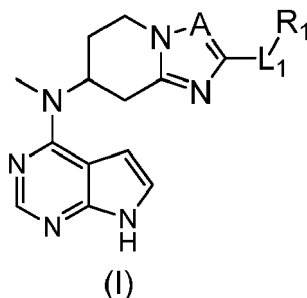
Tabla 3-2

Compuesto	Dosis (mg/kg)	AUC (%)
Grupo de control de disolventes	0	0
Compuesto WX614	3	42,4
	10	51,3
	30	82,5

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que,

A se selecciona de C(R) o N;

L₁ se selecciona de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(R)-, -N(R)C(=O)N(R)-, -N(R)-, -S(=O)N(R)-, -S(=O)₂N(R)C(R)₂-, -S(=O)N(R)C(R)₂-;

R₁ se selecciona de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona de: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R';

R se selecciona independientemente de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R';

R' se selecciona de halógeno, OH, NH₂, CN, Me, Et, CF₃, CH₂CF₃, NHCH₃, N(CH₃)₂;

el "hetero" se selecciona de heteroátomos o heterogrupos, y se selecciona de N, O, S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, el número de "hetero" en cualquiera de las condiciones anteriores se selecciona independientemente de 1, 2 o 3.

2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R se selecciona

de H, CN, OH, NH₂, halógeno, o se selecciona de: Me, Et, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, NH(CH₃)₂, , que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2 o 3 R'.

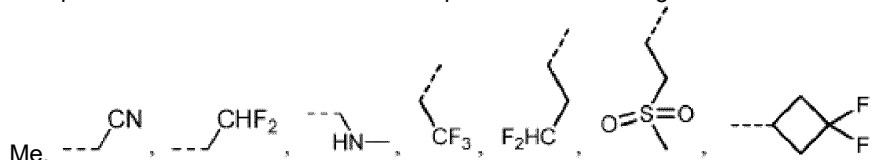
3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L₁ se selecciona de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NH-, -S(=O)NH-, -S(=O)₂NHCH₂-, -S(=O)NHCH₂-.

4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que, R₁ se selecciona de H, CN, OH, NH₂, o se selecciona de: alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂-N(alquilo C₁₋₂)₂, alquilo C₁₋₂-NH-alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₃, alquilo-S(=O)-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquilo de 4-5 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R.

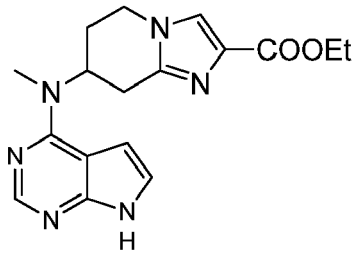
5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en el que R₁ se

selecciona de CN, o se selecciona de: Me, Et, , , , , que puede sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R.

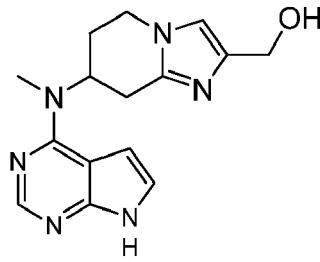
6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, R₁ se selecciona de CN,



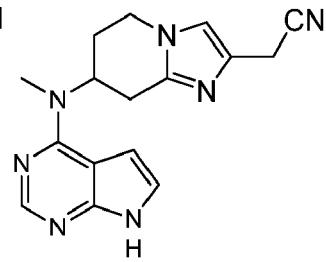
7. Compuesto según la reivindicación 1 se selecciona de:



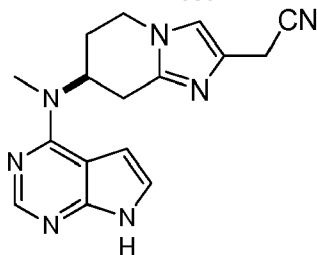
WX550



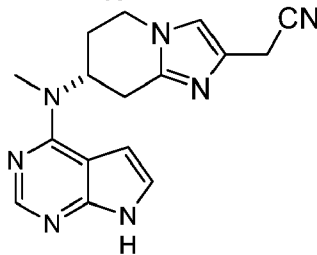
WX551



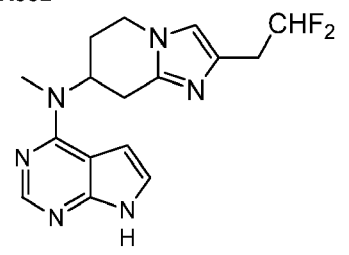
WX552



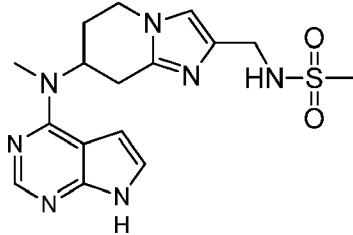
WX612



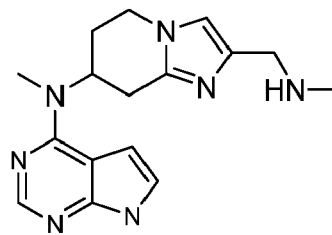
WX613



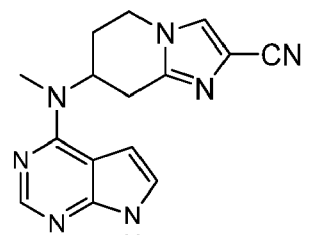
WX611



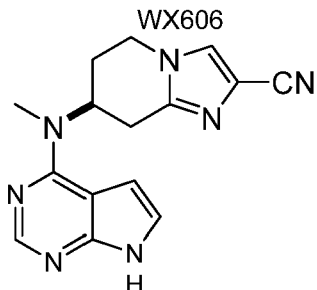
WX606



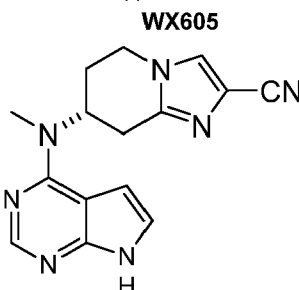
WX605



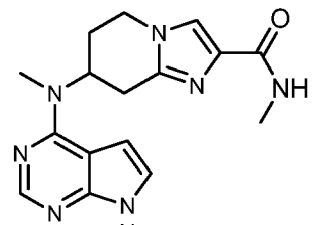
WX591



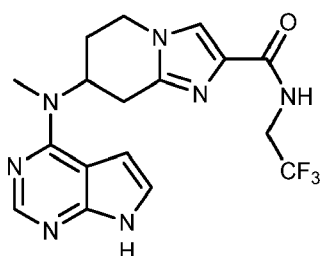
WX614



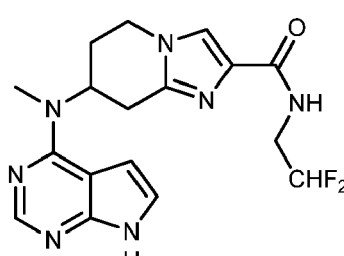
WX615



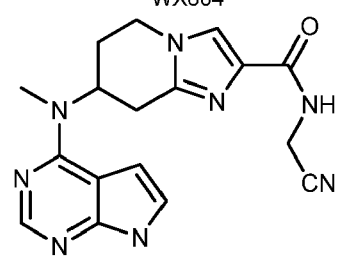
WX604



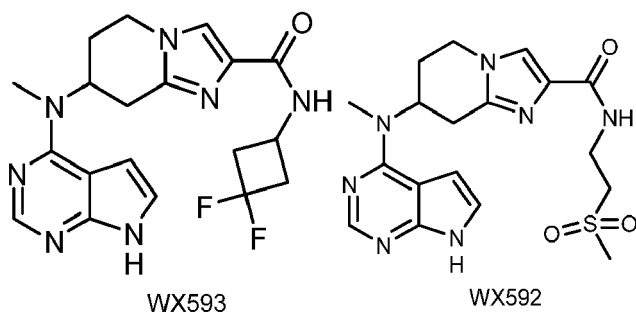
WX579



WX580

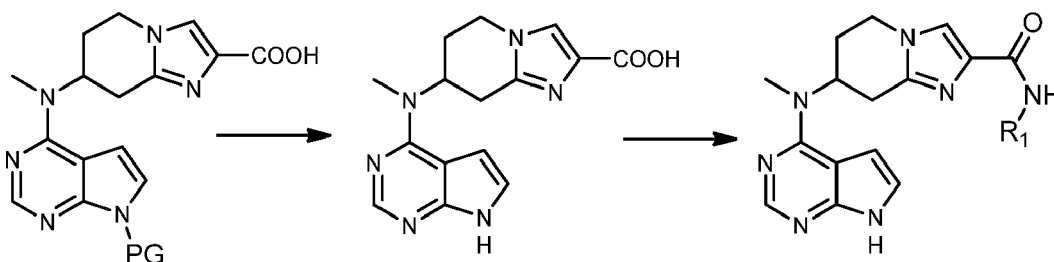


WX581



8. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

5



en el que PG es un grupo protector de amino, y se selecciona de Cbz, Boc, Fmoc, Alloc, Teco, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, Phu, Tos, Tfa, Bn, PMB;

10

R₁ se define como la reivindicación 1.

9. Composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

10. Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cinasa Janus.

20

11. Uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es artritis.

12. Uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es artritis reumatoide.