



00 88288

Radicación: 00098853 00000000

Fecha (UND): 2000-12-28 18:37:20

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

TODD ANDREW BLUMENKOPF, MARK EDWARD

FLANAGAN, MATTHEW FRANK BROWN, PAUL STEVEN

CHANGELIAN.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION.

(54) Título de la Invención COMPUESTOS DE PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDINA.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/519

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| · Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms | ☒ |
| Otros Documentos Sustitución | ☒ |

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

HIT : 060176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,251
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00098855 00000000 Folios: 119
Fecha (MM): 2009-12-28 16:37:20
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000.00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EFECTIVO No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "COMPUESTOS DE PIRROLO[2,3-d]
PIRIMIDINA".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Alfonso

Contreras

Quien exhibió la C.C. No. 39149566

expedida en Caracas T.P. 20281

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a Interesado

Santafé de Bogotá, D.C. 22 10 1990

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la posterior Diligencia

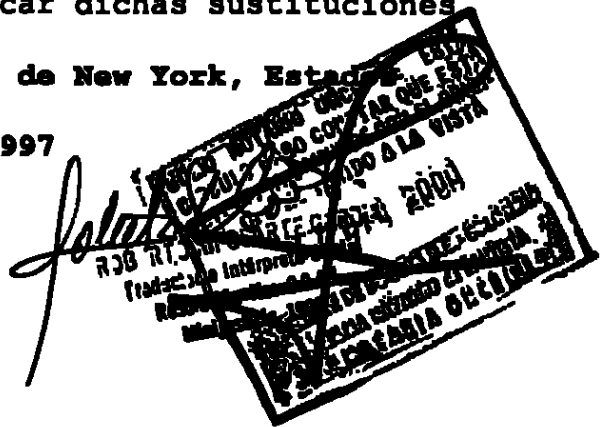
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

ALFONSO DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE

PODER

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



6
b

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

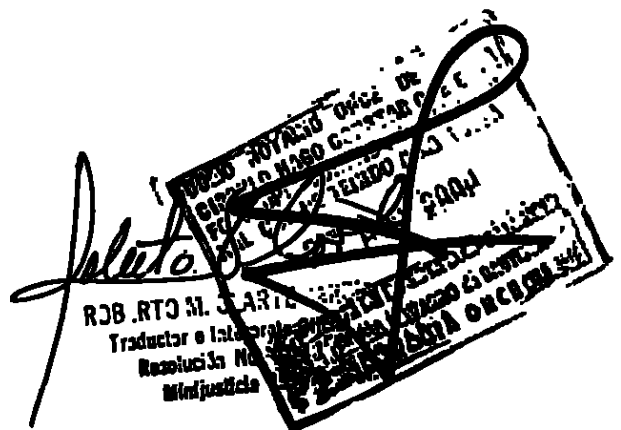
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

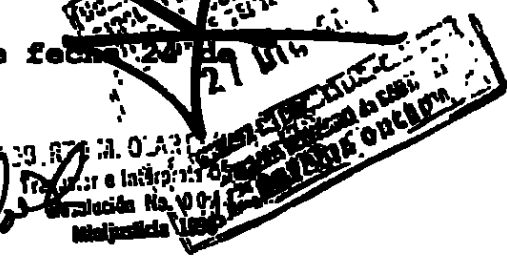
A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 22 de febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



8
d

Firmado John (ilegible).

JOHN ALPHONSO

El Notario Público

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York

The image shows a handwritten signature, which appears to be "John Alphonso", written over a rectangular notary seal. The seal contains the text "NOTARIO PUBLICO", "Estado de Nueva York", "Comisión No. 30-4859888", and "Expiración 1998-08-13". There is also a date stamp "14 OCT 1997" visible on the seal.

9
f

Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por ROBERTO M. OLARTE GARCIA,
Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

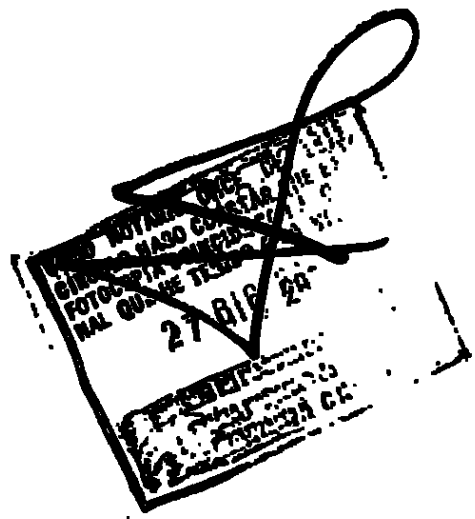
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173813-2-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

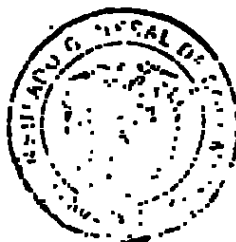
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

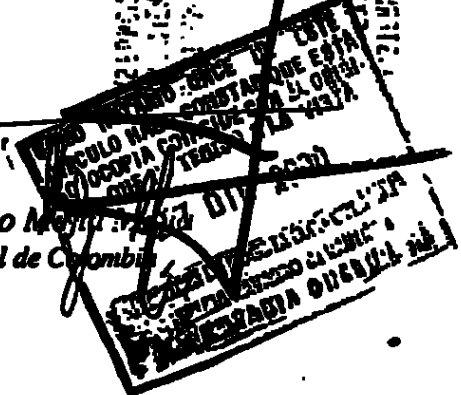
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES USOS. RECIBO No. 14881



Federico Montoya
Cónsul de Colombia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
90 AUG 13 9:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065918
CUYA FIRMADA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of New York }
County of New York }

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

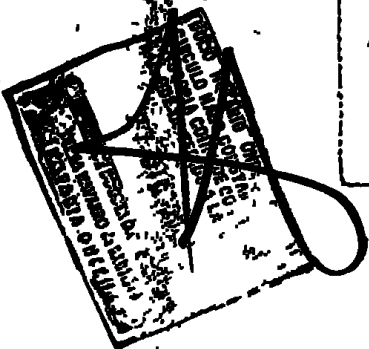
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

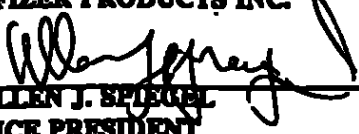
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any Court, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

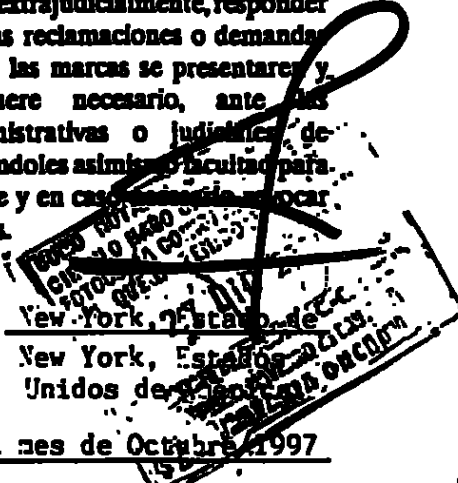
PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continúe otras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en


New York, Estado de
New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

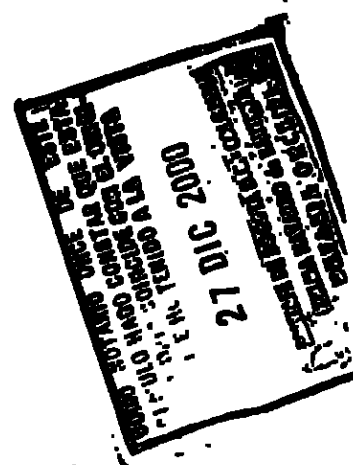
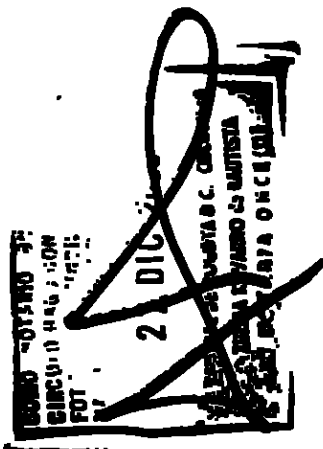
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



*** Continuación...**

**Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.**



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 258-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given are within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
New York 384859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

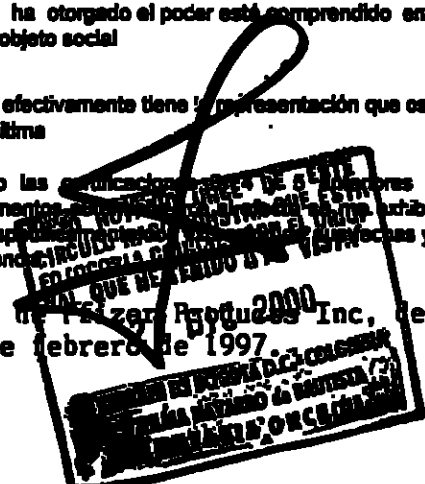
4. Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que ésta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos, que he examinado y que he comprobado y
que menciona expresamente el origen y procedencia de su
origen o procedencia.

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.



El Notario Público

COMPUESTOS DE PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINAAntecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina que son inhibidores de las proteínas tirosina quinasas como la enzima Janus Quinasa 3 (en lo sucesivo denominada JAK3) y como tales, son una terapia de utilidad como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las pueda ser deseable la inmunosupresión.

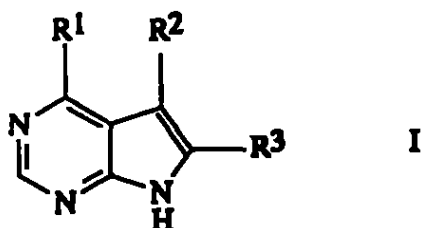
Esta invención se refiere también a un procedimiento para usar tales compuestos en el tratamiento de las indicaciones anteriores en mamíferos, especialmente en seres humanos, y a las composiciones farmacéuticas útiles para lo mismo.

JAK3 es un miembro de la familia Janus de las proteínas tirosina quinasas. Aunque el resto de miembros de esta familia son expresados esencialmente por todos los tejidos, la expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas. Esto concuerda con su función esencial en la señalización de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 a través

de los receptores mediante una asociación no covalente de JAK3 con la cadena gamma común a estos receptores multicadena. Las poblaciones de pacientes XSCID se han identificado con niveles bastante reducidos de la proteína JAK3 o con defectos genéticos respecto a la cadena común gamma, sugiriendo que la inmunosupresión sería el resultado del bloqueo de la señalización por la vía de JAK3. Estudios en animales han sugerido que JAK3 no solo desempeña una función crítica en la maduración de los linfocitos B y T, sino que JAK3 es requerida constitutivamente para mantener la función de las células B. La modulación de la actividad inmune mediante este nuevo mecanismo puede ser útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de las células T como el rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes.

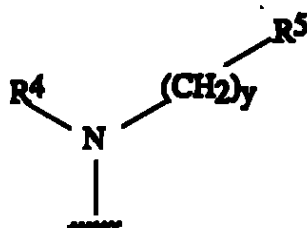
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es un grupo de fórmula



5

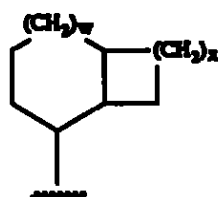
en la que y es 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, estando los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxí, amino, trifluorometilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, aciloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, ciano, nitro, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, (acil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino; o R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por deuterio, hidroxí, amino, trifluorometilo, aciloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, (acil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, ciano, ciano(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), trifluorometil(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), nitro, nitro(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), o (acil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino;

R^5 se selecciona del grupo formado por trifluorometil(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)difluorometilen(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)

C_6) amino, amino(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH, (alquil
 C_1-C_6) amino-CO-, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , (alquil C_1-
 C_6) amino, amino(alquilo C_1-C_6), hidrox(alquilo C_1-C_6),
(alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6),
5 nitro, ciano(alquilo C_1-C_6), halo(alquilo C_1-C_6),
nitro(alquilo C_1-C_6), trifluorometilo,
trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino, (acil C_1-
 C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) (acil C_1-C_6) amino,
amino(acilo C_1-C_6), amino(acil C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alquil
10 C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)₂ amino(acilo C_1-C_6),
 $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)-S(O)_m,
 $R^{15}R^{16}NS$ (O)_m, $R^{15}R^{16}NS$ (O)_m(alquilo C_1-C_6), $R^{15}S$ (O)_m $R^{16}N$,
 $R^{15}S$ (O)_m $R^{16}N$ (alquilo C_1-C_6), siendo m 0, 1 ó 2 y
seleccionándose cada uno de R^{15} y R^{16} independientemente de
15 hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^1 es (cicloalquil C_3-
 C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alcoxi
 C_2-C_6) (alquilo C_1-C_6), piperazinil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-
 C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo
 C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6),
20 (alquil C_1-C_6) tio(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) tio(alquilo C_1-
 C_6), (alquil C_1-C_6) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-
 C_{10}) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfonil(alquil
 C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfonil(alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-
 C_6), (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)₂ amino,
25 alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , estando los

grupos alquilo, alqueno y alquino opcionalmente
sustituidos con uno a cinco de ciano, nitro, halo,
deuterio, hidroxilo, carboxi, (acil C₁-C₆)amino, (alcoxi C₁-
C₆) (acil C₁-C₆)amino, amino(acilo C₁-C₆), (alquil C₁-
5 C₆)amino(acilo C₁-C₆) o (alquil C₁-C₆)amino(acilo C₁-C₆); o R³
es R¹³CO(alquilo C₁-C₆) o R¹³CO(cicloalquilo C₃-C₁₀), donde R¹³
es R²⁰O o R²⁰R²¹N, seleccionándose cada uno de R²⁰ y R²¹
independientemente del grupo formado por hidrógeno,
deuterio, alquilo C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆)
10 (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆); o R⁵ es R¹⁴, R¹⁴-alquilo C₁-
C₆ o R¹⁴-cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo R¹⁴ (heterociclo C₂-
C₉)alquilo, (acil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀)piperazino,
(heteroaril C₃-C₉)piperazino, (alquil C₁-C₆)piperazino, (aril
C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-
15 C₆)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino,
pirrolidino, piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidinilo, (aril
C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-
C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-
C₆)piperidilo o (acil C₁-C₆)piperidilo;
20 o R⁵ es un grupo de fórmula

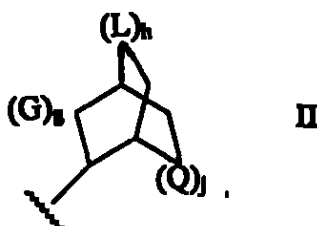


en la que w es 0, 1 ó 2;

x es 0, 1, 2 ó 3;

o R^5 es un grupo de fórmula

5



en la que g , h y j son cada uno independientemente 0 a 3;

10

F, K y P son cada uno independientemente oxígeno, $S(O)_d$, siendo d 0, 1 ó 2, NR^h o CR^iR^k ;

R^h se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) (difluorometileno), (alquil C_1-C_3) (difluorometileno) (alquilo C_1-C_3), (alcoxi C_1-C_6) (acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_9 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (arilo C_6-C_{10}), (aril C_6-C_{10}) (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquil C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6), hidroxil (alquilo C_2-C_6), (aciloxil C_1-C_6) (alquilo C_2-C_6), (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_2-C_6), piperazinil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) tio(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-

25

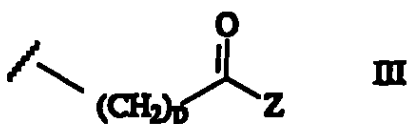
C_{10})tio(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)sulfinil(alquilo C_1-C_6),
 (aril C_6-C_{10})sulfinil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)sulfonil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10})sulfonil(alquilo C_1-C_6), aminoalquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino(alquilo C_1-C_6),
 5 (alquil C_1-C_6)₂amino(alquilo C_1-C_6), $R^{13}CO$ (alquilo C_1-C_6),
 donde R^{13} es $R^{20}O$ u $R^{20}R^{21}N$, seleccionándose R^{20} y R^{21} cada un
 independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquil
 C_1-C_6 , (aril C_6-C_{10})(alquilo C_1-C_6) o (heteroaril C_3-C_9)(alquilo C_1-C_6); o R^{14} (alquilo C_2-C_6), donde R^{14} es (acil C_1-C_6)piperazino, (aril C_6-C_{10})piperazino, (heteroaril C_3-C_9)piperazino, (alquil C_1-C_6)piperazino, (aril C_6-C_{10})(alquil C_1-C_6)piperazino, (heteroaril C_3-C_9)(alquil C_1-C_6)piperazino,
 10 morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil C_1-C_6)piperidilo, (aril C_6-C_{10})piperidilo, (heteroaril C_3-C_9)piperidilo, (aril C_6-C_{10})(alquil C_1-C_6)piperidilo, (heteroaril C_3-C_9)(alquil C_1-C_6)piperidilo, (alcoxi C_1-C_6)acilo, (alquil C_1-C_6)aminoarilo, (alquil C_1-C_6)₂aminoacilo o (acil C_1-C_6)piperidilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del
 20 grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , amino, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)₂ amino, (acil C_1-C_6)amino, (acil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, carboxil, (alcoxi C_1-C_6)acilo, (alquil C_1-C_6)aminoacilo, (alquil C_1-C_6)₂aminoacilo, aminoacilo, trifluorometilo,
 25 trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)

- C₆) (difluorometileno), (alquil C₁-C₃)difluorometilen-
 (alquilo C₁-C₃), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-
 C₁₀) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆), (aril
 C₆-C₁₀) (arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀) (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆),
 5 cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆),
 hidroxil(alquilo C₁-C₆), (aciloxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆),
 (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), piperazinil(alquilo C₁-C₆),
 (acil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), piperidilo, (alquil C₁-
 C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆),
 10 (heteroaril C₃-C₉) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
 C₆)tio(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)tio(alquilo C₁-C₆), (alquil
 C₁-C₆)sulfinil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfinil(alquil
 C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-
 C₁₀)sulfonil(alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
 15 C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆),
 R¹³CO(alquilo C₁-C₆) o R¹³CO(cicloalquilo C₃-C₁₀), donde R¹³ es
 R²⁰O u R²⁰R²¹N, seleccionándose cada uno de R²⁰ y R²¹
 indepedientemente del grupo formado por hidrógeno, alquil
 C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆) o (heteroaril C₃-
 20 C₉) (alquilo C₁-C₆); R¹⁴, R¹⁴-alquilo C₁-C₆ o R¹⁴-cicloalquilo C₃-
 C₁₀, siendo R¹⁴ (acil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-
 C₁₀)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)piperazino, (alquil C₁-
 C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino,
 (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperazino, morfolino,
 25 tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil

C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo o (acil C₁-C₆)piperidilo; o un grupo de fórmula

5



en la que p es 0, 1, 2 ó 3; y

- 10 Z es hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o NR¹R², seleccionándose cada uno de R¹ y R² independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo,
- 15 (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (acil C₁-C₆)piperidilo, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) (arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀) (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆),
- 20 R³ (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) (CHR³) (alquilo C₁-C₆), siend R³ hidroxilo, aciloxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, piperazino, (acil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)tio, (aril C₆-C₁₀)tio, (alquil C₁-C₆)sulfinilo, (aril C₆-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (aril C₆-C₁₀)sulfonilo, amino, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil
- 25 C₁-C₆)₂amino, (acil C₁-C₆)piperazino, (alquil C₁-

C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino, (heteroaril C₃-C₆) (alquil C₁-C₆)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R⁶(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₃)(CHR⁶)(alquilo C₁-C₆), siendo R⁶ piperidilo, 5 (alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)(alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₆)piperidilo o (heteroaril C₃-C₆)(alquil C₁-C₆)piperidilo;

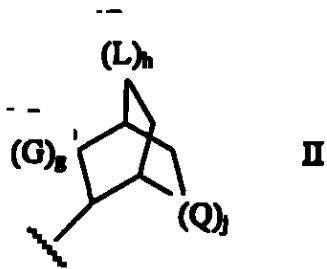
o R¹ se define como OR^q u S(O)_qR^q, siendo q 0, 1 ó 2; y

R^q se selecciona del grupo formado por 10 trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₃)(difluorometileno)(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₆, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de carboxi, ciano, amino, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo, (alquil C₁-C₆)S(O)_m, donde m es 0, 1 ó 2; R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, 15 donde m es 0, 1 ó 2 y seleccionándose cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; acilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, amino(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆-CO-NH, (alquil C₁-C₆)amino-CO-, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(alquilo C₁-C₆), siendo R¹⁵ y R¹⁶ como se han definido antes; alqueno 20 C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, amino(alquilo C₁-C₆), hidroxilo(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), (aciloxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), nitro, ciano(alquilo C₁-C₆), nitro(alquilo C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (acil C₁-C₆)amino, (alcoxi C₁-C₆)(acil C₁-C₆)amino, amino(acilo C₁-C₆), (alquil C₁- 25

C_6) amino(acilo C_1-C_6) o (alquil C_1-C_6)₂ amino(acilo C_1-C_6);
 alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , (cicloalquil C_3-C_{10}) (alquil
 C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_2-C_6) (alquil
 C_1-C_6), piperazinil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino(alquil
 5 C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril
 C_3-C_6) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) tio(alquil
 C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) tio(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
 C_6) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfinil(alquilo C_1-
 C_6), (alquil C_1-C_6) sulfonil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-
 10 C_{10}) sulfonil(alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
 C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)₂ amino, alquilo C_1-C_6 ,
 estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno
 a cinco de ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, (acil C_1-
 C_6) amino, (alcoxi C_1-C_6) (acil C_1-C_6) amino, amino(acilo C_1-C_6),
 15 (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6) o (alquil C_1-C_6)₂ amino(acil
 C_1-C_6); $R^{13}CO$ (alquilo C_1-C_6) o $R^{13}CO$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), donde
 R^{13} es $R^{20}O$ u $R^{20}R^{21}N$, seleccionándose cada uno de R^{20} y R^{21}
 independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo
 C_1-C_6 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6) o (heteroaril C_3-
 20 C_6) (alquilo C_1-C_6); R^{14} , R^{14} -alquilo C_1-C_6 o R^{14} -cicloalquilo C_3-
 C_{10} , siendo R^{14} (heterociclo C_2-C_6) alquilo, (acil C_1-
 C_6) piperazino, (aril C_6-C_{10}) piperazino, (heteroaril C_3-
 C_6) piperazino, (alquil C_1-C_6) piperazino, (aril C_6-C_{10}) (alquil
 C_1-C_6) piperazino, (heteroaril C_3-C_6) (alquil C_1-C_6) piperazino,
 25 morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino,

piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidinilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)(alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)(alquil C₁-C₆)piperidilo o (acil C₁-C₆)piperidilo;

5 o R⁹ es un grupo de fórmula



10

en la que g, h y j son cada uno independientemente 0 a 6;

G, L y Q son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_a, siendo a 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸, siendo R⁶, R⁷ y R⁸ como se han definido antes;

15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidróxi, nitro, carboxi, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, estando los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente
20 sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidróxi, carboxi, amino, (alquil C₁-C₆)tio, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂amino, heteroarilo C₃-C₉, (heterociclo C₃-C₉)alquilo, cicloalquilo C₃-C₉ o arilo C₆-C₁₀; o cada uno de R² y R³ es independientemente cicloalquilo C₃-
25 C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-

C_6), amino, (aril C_6-C_{10}) amino, (alquil C_1-C_6) tio, (aril C_6-C_{10}) tio, (alquil C_1-C_6) sulfinilo, (aril C_6-C_{10}) sulfinilo, (alquil C_1-C_6) sulfonilo, (aril C_6-C_{10}) sulfonilo, acilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6) -CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-, heteroaril
5 C_3-C_9 , (heterociclo C_3-C_9) alquilo o arilo C_6-C_{10} , estando los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y aril opcionalmente sustituidos con uno a tres de halo, alquil C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6) -CO-NH-, (alcoxi C_1-C_6) -CO-NH-, (alquil C_1-C_6) -CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) -CO-NH-(alquil
10 C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) -CO-NH-(alcoxi C_1-C_6), carboxi, carboxi(alquilo C_1-C_6), carboxi(alcoxi C_1-C_6), benciloxicarbonil(alcoxi C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) carbonil(alcoxi C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , amino, amino(alquil C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) carbonilamino, (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6) carbonilamino, (alquil C_1-C_6) amino, (alquil C_1-C_6) amino,
15 (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , carboxi, carboxi(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) carbonilo, (alcoxi C_1-C_6) carbonil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) -CO-NH-, (alquil C_1-C_6) -CO-NH-, ciano, (heterociclo C_3-C_9) alquilo, amino-CO-NH-,
20 (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-, (aril C_6-C_{10}) amino-CO-NH-, (heteroaril C_3-C_9) amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) amino-CO-NH-
25 (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6)

C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilamino, (alquil C₁-C₆)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfonilo, (aril C₆-C₁₀)sulfonilamino, (aril C₆-C₁₀)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonilamino, 5 (alquil C₁-C₆)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), heteroarilo C₃-C₆ o (heterociclo C₃-C₆)alquilo;

a condición de que, cuando R⁴ y R⁵ es hidrógeno, el otro de R⁴ y R⁵ no puede ser arilo C₆-C₁₀ o (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆);

10 a condición de que, cuando R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido o cicloalquilo C₃-C₁₀ no sustituido, R⁵ n puede ser (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆); R²⁰ y R²¹ no pueden ser (heteroaril C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆); y R¹⁴ no puede ser (heterociclo C₃-C₆)alquilo, morfolino, tiomorfolino, 15 piperidino, pirrolidino, piperidinilo o (alquil C₁-C₆)piperidinilo;

a condición de que los carbonos sp¹ y sp de alquénil o alquínilo no pueden estar sustituidos con hidroxil amino;

20 a condición de que, cuando R⁴ es hidrógeno, R⁵ no puede ser amino(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂amino(alquilo C₁-C₆), furanilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆) o carboxi(alquilo C₁-C₆);

25 a condición de que, R⁴ como R⁵ no pueden ser ambos

hidroxi(alquil C₁-C₆);

a condición de que, cuando R⁴ es alquilo C₁-C₆, R³ n puede ser (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆) o carboxi(alquilo C₁-C₆); y

5 a condición de que R¹ no puede ser carboxi(alquil C₁-C₆)tio o (alcoxi C₁-C₆)carbonil(alquil C₁-C₆)tio.

La presente invención se refiere también a las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para
10 preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos anteriormente indicados de esta invención son aquellos que forman sales por adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables como las
15 sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato,
20 bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)).

La invención se refiere también a las sales por adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases
25 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula

I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, aunque no están limitadas a las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como
5 cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua como N-metilglucamina (meglumina) y las sales de (alcohol inferior) amonio y de otras bases de
10 aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen radicales lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones
15 de los mismos.

El término "alcoxi", tal y como se usa en la presente, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido antes.

El término "halo", tal y como se usa en la presente,
20 a menos que se indique de otro modo, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces. Cuando están presentes tales dobles enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis
25 y trans y como mezclas de los mismos.

A no ser que se indique de otro modo, los grupos alquilo y alqueno citados en la presente, así como los radicales alquilo de otros grupos citados en la presente (por ejemplo alcoxi) pueden ser lineales o ramificados, y
5 pueden ser también cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. A no ser que se indique de otro modo, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 Cicloalquilo C_3 - C_{10} , cuando se usa en la presente, se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de cero a dos niveles de insaturación como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo,
15 biciclo[3.2.1]octano, norbornanilo y similares.

- (Heterociclo C_3 - C_9)alquilo, cuando se usa en la presente, se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo,
20 isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-
25 2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo,

31
f

piperazinilo, cromanilo y similares. Un experto medio en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos (heterociclo C₂-C₄)alquilo es a través de un carbono o un heteroátomo nitrógeno con hibridación sp³.

5 Heteroarilo C₂-C₄, cuando se usa en la presente, se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 10 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirídilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo(b)tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-15 quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, 20 quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo y similares. Un experto medio en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos (heterociclo C₂-C₄)alquilo es a través de un carbono o un heteroátomo nitrógeno con hibridación sp³.

Arilo C₆-C_m, cuando se usa en la presente, se refiere 25 a fenilo o naftilo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en una forma farmacéuticamente aceptable solos o combinados con uno o más agentes adicionales que modulen un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios.

- 5 Estos agentes pueden incluir, aunque no están limitados a, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune® o Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrólimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolato (por ejemplo Cellcept®), azatioprina (por ejemplo Imuran®), daclizumab (por ejemplo
- 10 Zenapax®), OKT3 (por ejemplo Orthoclone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Estos agentes se pueden administrar como parte de la misma forma o en formas separadas, por la misma
- 15 o por diferentes vías de administración, y con las mismas o diferentes pautas de administración según la práctica farmacéutica convencional.

- Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y
- 20 trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y de otras mezclas de tales isómeros.

- Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen
- 25 aquellos en los que R^1 es NR^4R^5 .

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , estando los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos con
 5 hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6) amino, (alquil C_1-C_6) amino o (acil C_1-C_6) amino; o R^1 es cicloalquilo C_3-C_{10} , estando el grupo cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxilo, trifluorometilo aciloxi C_1-C_6 .

10 Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 es cicloalquilo C_3-C_{10} , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo(alquilo C_1-C_6), acilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6) amino(acil
 15 C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino, (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH, (alquil C_1-C_6) amino-CO-, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ (alquilo C_1-C_6) donde m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona
 20 independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
 25 cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalcoxi C_3-C_{10} , (heterociclo C_2-

C₆)alquilo, heteroarilo C₅-C₆, o arilo C₆-C₁₀.

Los compuestos específicos de fórmula I incluyen los siguientes:

- 2-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
5 amino]-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 2-{3-[(2-Hidroxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-4-metil-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 2-[(5-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;
- 10 (5-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina;
- 2-{4-Metil-3-[(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 2-{4-Metil-5-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
15 amino]-ciclohex-3-enil}-propan-2-ol;
- 2-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-azetidin-3-il]-propan-2-ol;
- 2-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-azetidin-2-il]-propan-2-ol;
- 20 (5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-isopropenil-2-metil-ciclohexil)-metil-amina;
- 2-{3-[(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-ciclohexil}-propan-2-ol;
- (2-Etil-4-isopropenil-ciclopentil)-metil-(7H-
25 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

2-{3-Etil-4-{metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino}-ciclopentil}-propan-2-ol;

2-{3-Etil-4-{(2-hidroxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino}-ciclopentil}-propan-2-ol;

5 2-[(2-Etil-4-isopropenil-ciclopentil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

(5-(S)-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

10 3-Metil-8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol;

2-[Cicloheptil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

2-[Ciclooctil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

15 Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina; y

4-Piperidin-1-il-5-m-tolil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

La presente invención se refiere también a una
 20 composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos
 25 autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de

Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes o (b) inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un
5 compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en dichos trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un
10 trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de
15 Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes o (b) inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables, solo o combinado con agentes inmunosupresores de las células T o antiinflamatorios, eficaz en dichos trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un
25 procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas

o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer,
10 asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto
15 de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para tratar dicho trastorno.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser
20 humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o combinado con agentes inmunosupresores de las células T antiinflamatorios.

25 La presente invención se refiere también a un

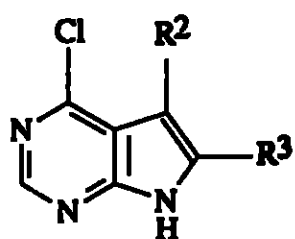
procedimiento para tratar o prevenir un trastorno
afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos,
lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis,
diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer,
5 asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del
tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad
de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en
un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende
administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuest
10 de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, solo o combinado con agentes inmunosupresores
de las células T o antiinflamatorios, eficaz para tratar
dicho trastorno.

Descripción detallada de la invención

15 Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la
preparación de los compuestos de la presente invención. A
no ser que se indique de otro modo, R¹, R², R³ y R⁴ en los
Esquemas de Reacción y descripción siguientes son como se
han definido antes.

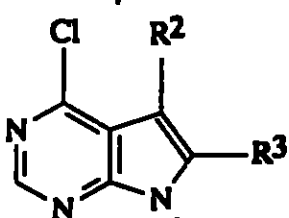
Esquema 1

5



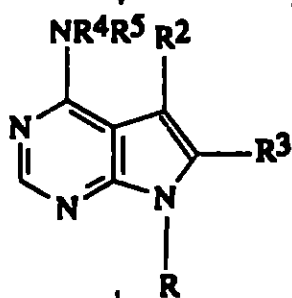
XVII

10



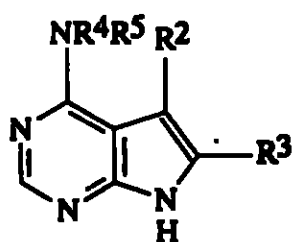
XVI

15



XV

20

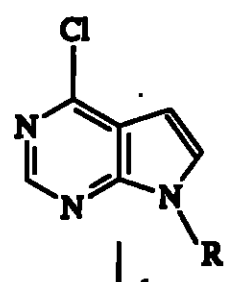


I

25

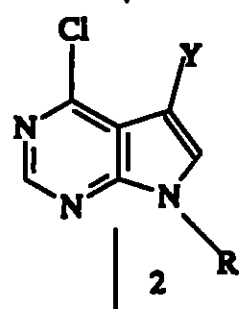
Esquema 2

5



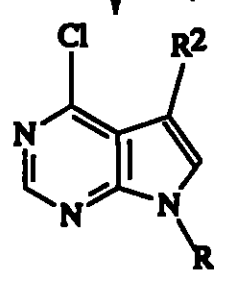
XXI

10



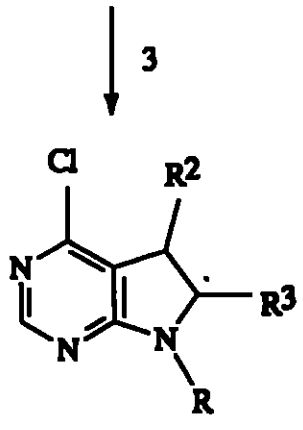
XX

15



XIX

20



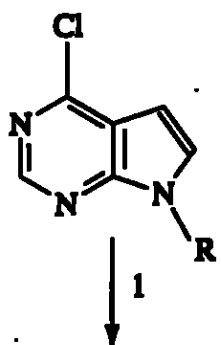
XVI

25



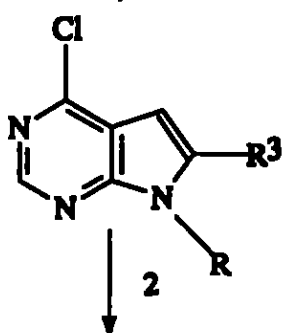
Esquema 3

5



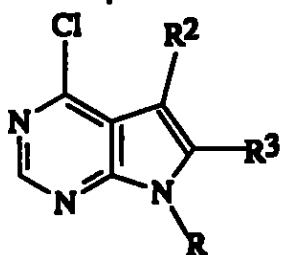
XXI

10



XXII

15

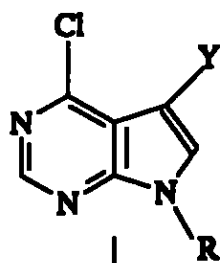


XVI

20

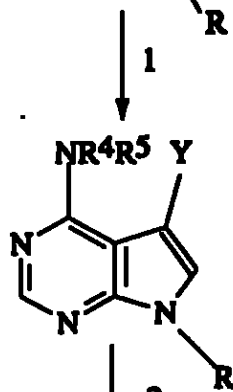
Esquema 4

5



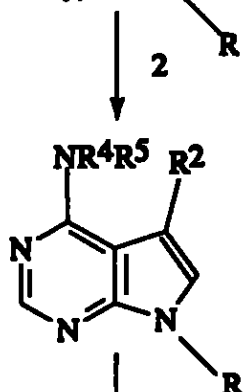
XX

10



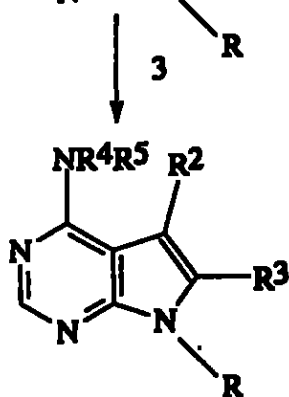
XXIV

15



XXIII

20

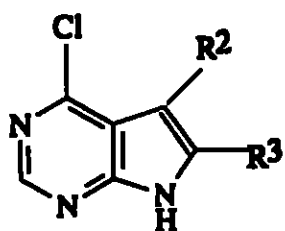


XV

25

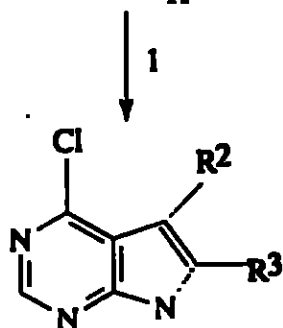
Esquema 5

5



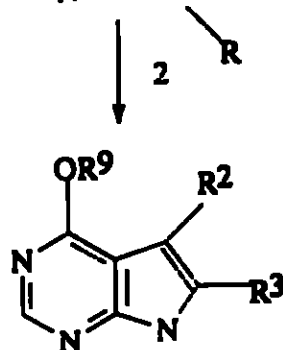
XVII

10



XVI

15



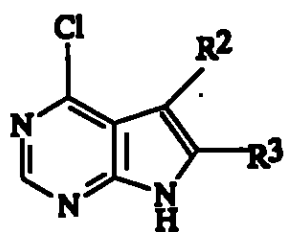
XXV

20

-31-

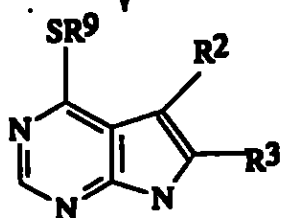
Esquema 6

5



XVII

1



XXVI

10

En la reacción 1 del Esquema 1, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVII en el compuesto correspondiente de fórmula XVI, donde R es bencenosulfonilo o bencilo, tratando XVII con cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base, como hidruro sódico carbonato potásico y un disolvente aprótico polar, como dimetilformamida o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente aproximadamente 30°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 del Esquema 1, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVI en el compuesto correspondiente de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XV acoplando XVI con una amina de fórmula HNR^1R^2 . La reacción se lleva a cabo en un alcohol como disolvente, como terc-butanol, metanol o etanol, u otro disolvente orgánico de alto punto de ebullición, como dimetilformamida, 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente aproximadamente 80°C. Los tiempos de reacción típicos varían de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente

16 horas.

En la reacción 3 del Esquema 1, la retirada del grupo protector del compuesto de fórmula XV, donde R es bencenosulfonilo, para dar el compuesto correspondiente de fórmula I, se lleva a cabo tratando XV con una base alcalina, como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un alcohol como disolvente, como metanol o etanol, disolventes mezclados, como alcohol/tetrahidrofurano alcohol/agua. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente 30 minutos. La retirada del grupo protector del compuesto de fórmula XV, donde R es bencilo, se lleva a cabo tratando XV con sodi en amoníaco a una temperatura de aproximadamente -78°C durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

En la reacción 1 del Esquema 2, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, en la que R es hidrógeno o bencenosulfonato, en el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, donde Y es cloro, bromo o yodo, haciendo reaccionar XXI con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en cloroformo, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas,

-34-

preferiblemente aproximadamente 1 hora. Como alternativa, en la reacción 1 del Esquema 2, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, donde R es hidrógeno, en el compuesto 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XX, donde Y es nitro, haciendo reaccionar XXI con ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, con preferencia aproximadamente 0°C, durante un período de aproximadamente 5 minutos a

10 aproximadamente 15 minutos, con preferencia aproximadamente 10 minutos. El compuesto de fórmula XXI, donde Y es nitro, se convierte en la 4-cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XX, donde Y es amino, haciendo reaccionar XXI bajo una serie de condiciones conocidas por

15 un experto en la técnica, tal como hidrogenólisis con paladio o cloruro de estaño (IV) y ácido clorhídrico.

En la reacción 2 del Esquema 2, el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, donde R es hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XIX, donde R² es alquilo C₁-C₆, bencilo, tratando XX con N-butil-litio a una temperatura de aproximadamente -78°C, y haciendo reaccionar el intermedio dianión así formado con un haluro de alquilo o haluro de bencilo a una temperatura de aproximadamente -78°C

20 hasta temperatura ambiente, preferiblemente temperatura

25

-35-

ambiente. Como alternativa, el dianión así formado se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-5-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XIX, donde R² es hidroxil. El compuesto de fórmula XX, donde Y es bromo o yodo y R es bencenosulfonato, se convierte en el compuesto de fórmula XIX, donde R¹ es arilo C₆-C₁₂ o vinilo, tratando XX con N-butil-litio a una temperatura de aproximadamente -78°C, seguido por la adición de cloruro de cinc, a una temperatura de aproximadamente -78°C. El intermedio de organo-cinc correspondiente así formado se hace reaccionar entonces con yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente aproximadamente 70°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora.

En la reacción 3 del Esquema 2, el compuesto de fórmula XIX se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVI tratando XIX con N-butil litio, diisopropilamida de litio o hidruro sódico, a una temperatura de aproximadamente -78°C, en presencia de un disolvente aprótico polar, como tetrahidrofurano. El intermedio aniónico así formado se hace reaccionar además

-36-

con (a) haluro de alquilo o haluro de bencilo, a una temperatura de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente, preferiblemente -78°C , cuando R^3 es alquilo bencilo; (b) un aldehído o cetona, a una temperatura de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente, preferiblemente -78°C , cuando R^3 es alcoxi; y (c) clorur de cinc, a una temperatura de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente, preferiblemente -78°C , y el intermedio de organo-cinc correspondiente así formado se hace reaccionar entonces con yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C , preferiblemente aproximadamente 70°C , durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora. Como alternativa, el anión así formado se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-6-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XVI, en el que R^3 es hidroxí.

En la reacción 1 del Esquema 3, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI en el compuesto correspondiente de fórmula XXII, según el procedimiento descrito antes en la reacción 3 del Esquema 2.

-37-

En la reacción 2 del Esquema 3, el compuesto de fórmula XXII se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XVI, según los procedimientos descritos antes en las reacciones 1 y 2 del Esquema 3.

5 En la reacción 1 del Esquema 4, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX en el compuesto de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XXIV, conforme al procedimiento descrito antes en la reacción 2 del Esquema 1.

10 En la reacción 2 del Esquema 4, se convierte el compuesto de 4-amino-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXIV, donde R es bencenosulfonato y Z es bromo o yodo, en el compuesto correspondiente de fórmula XXIII haciendo reaccionar XXIV con (a) ácido arilborónico, cuando
15 R¹ es arilo, en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de paladio(0) a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 70°C, durante un período de
20 aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente 12 horas; (b) alquinos, cuando R¹ es alquínilo, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y paladio (0), y un disolvente polar, como dimetilformamida, a temperatura
25 ambiente durante un período de aproximadamente 1 hora a

-38-

aproximadamente 5 horas, preferiblemente 3 horas; y (c) alquenos o estirenos, cuando R² es vinilo o estirenilo, en presencia de una cantidad catalítica de paladio en dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente 48 horas.

En la reacción 3 del Esquema 4, se convierte el compuesto de fórmula XXIII en el compuesto correspondiente de fórmula XV, conforme al procedimiento descrito antes en la reacción 3 del Esquema 2.

En la reacción 1 del Esquema 5, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVII en el compuesto correspondiente de fórmula XVI, donde R se define como antes, conforme al procedimiento descrito antes en la reacción 1 del Esquema 1.

En la reacción 2 del Esquema 5, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVI en el compuesto correspondiente de fórmula XXV por copulación de XVI con un compuesto de fórmula R'OH, en presencia de hidróxido sódico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar, como tetrahidrofurano, y se calienta hasta reflujo durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas,

-39-

preferiblemente aproximadamente 3 horas. La retirada del grupo protector se lleva a cabo conforme al procedimiento descrito antes en la reacción 3 del Esquema 1.

En la reacción 1 del Esquema 6, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVII en el compuesto correspondiente de fórmula XXVI acoplando el compuesto XVII con un compuesto de fórmula SR^9 , en presencia de terc-butoxido potásico y un disolvente aprótico polar como tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta reflujo durante un período de aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 5 horas, preferiblemente aproximadamente 3,5 horas. El compuesto de fórmula XXVI se puede hacer reaccionar adicionalmente con un agente oxidante conocido por un experto medio en la técnica, como peróxido de hidrógeno, ozono, ácido 3-cloroperoxibenzoico o peróxido de terc-butilo para generar los compuestos de 4- R^9 -sulfinilpirrolo[2,3-d]pirimidina 4- R^9 -sulfonilpirrolo[2,3-d]pirimidina correspondientes.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia gama de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deberán ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, con frecuencia 1 deseable en la práctica es aislar inicialmente un compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una

sal farmacéuticamente no aceptable y seguidamente convertir simplemente la anterior en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso en un disolvente orgánico adecuado como metanol o etanol. Tras evaporar cuidadosamente el disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada puede precipitar también en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y de potasio. Estas sales se preparan todas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de la

-41-

presente invención. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Estas sales se preparan fácilmente tratando los
5 compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y luego evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, estas se pueden preparar también mezcland
10 soluciones en alcanos inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido del metal alcalino deseado y luego evaporand la solución resultante a sequedad de la misma forma que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de
15 asegurar la finalización de la reacción y la obtención del rendimiento máximo de producto.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos
20 activos de la invención se pueden formular para administración oral, sublingual, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) rectal, o en una forma adecuada para administración p r inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la
25 invención se pueden formular también para la liberación

sostenida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o éstas pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por

ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sódico).

Para la administración sublingual, la composición puede adoptar la forma de comprimidos o tabletas formuladas
5 de forma convencional.

Los compuestos activos de la invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección
10 pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases de varias dosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación
15 como agentes de suspensión, estabilizadores y/o de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de usar.

20 Los compuestos activos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases convencionales de supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Para la administración intranasal o administración por

inhalación, los compuestos activos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución suspensión desde un envase pulverizador con bomba que es comprimido o bombeado por el paciente o como una
5 presentación de pulverizador en aerosol desde un envase a presión o nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de
10 dosis puede determinarse dotando al envase de una válvula que libere una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para usar en un
15 inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para la administración oral, parenteral o
20 sublingual a un humano adulto promedio para el tratamiento de los trastornos citados antes (por ejemplo, artritis reumatoide) varía de 0,1 a 1000 mg de ingrediente activo por dosis unitaria que se podría administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

25 Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de

-45-

los trastornos citados antes (por ejemplo, asma) en un humano adulto promedio se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "aplicación" de aerosol contiene de 20 μ g a 1000 μ g del compuesto de la invención. La dosis total diaria con un aerosol variará en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Un compuesto de fórmula (I) se administra en una forma farmacéuticamente aceptable solo o combinado con uno o más agentes adicionales que modulen un sistema inmune de mamífero o con agentes antiinflamatorios que pueden incluir, aunque no están limitados a ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune³ o Neoral[®], rapamicina, FK-506 (tacrólimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolat (por ejemplo Cellcept³), azatioprina (por ejemplo Imuran[®]), daclizumab (por ejemplo Zenapax[®]), OKT3 (por ejemplo Orthoclone[®]), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona) y tales agentes se pueden administrar como parte de la misma forma o en formas separadas, por la misma o por diferentes vías de administración, y con las mismas o diferentes pautas de administración según la práctica farmacéutica convencional.

FK506 (Tacrólimus) se administra oralmente a 0,1-0,15

mg/kg de peso, cada 12 horas, en las primeras 48 horas del postoperatorio. La dosis se controla por los niveles valle de Tacrólimus en suero.

Ciclosporina A (formulación de Sandimmune® oral intravenosa, o Neoral®, solución oral o cápsulas) se administra oralmente a 5 mg/kg de peso, cada 12 horas en las 48 primeras horas del postoperatorio. La dosis se controla por los niveles valle de Ciclosporina A en sangre.

Los agentes activos se pueden formular para la liberación sostenida conforme a procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales formulaciones se pueden encontrar en las patentes de los Estados Unidos números 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.337.

La capacidad de los compuestos de fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la Janus Quinasa 3 y, por consiguiente, demostrar su eficacia para tratar trastornos o afecciones caracterizadas por la Janus Quinasa 3 se muestra por los siguientes ensayos *in vitro*.

MARCA Ensayo Biológico

Ensayo Enzimático de JAK3 (JH1:GST)

El ensayo enzimático de la quinasa JAK3 utiliza una proteína expresada en células SF9 infectadas por baculovirus (una proteína de fusión de GST y el dominio catalítico de JAK3 humana) purificadas por cromatografía de

-47-

afinidad en glutatión-Sepharosa. El sustrato para la reacción es poli-ácido glutámico-Tirosina (PGT (4:1), Sigma, número de catálogo P0275), recubierto sobre placas Nunc Maxi Sorp a 100 µg/ml durante la noche a 37°C. La mañana después del recubrimiento, se lavan las placas tres veces y se añade JAK3 a los pocillos que contienen 100 µl de tampón quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM) + ATP 0,2 uM + ortovanadato sódico 1 mM). La reacción transcurre durante 30 minutos a temperatura ambiente y las placas se lavan tres veces más. El nivel de tirosina fosforilada en un pocillo dado se cuantifica por ensayo ELISA normalizado utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina (ICN PY20, número de catálogo 69-151-1).

Ensayo Celular DND39/IL-4 para los Inhibidores de la

15 Quinasa JAK3

El ensayo DND 39/IL-4 se diseña para encontrar inhibidores de la actividad de la quinasa JAK3 que serían los principales candidatos para la inmunosupresión y/o alergia. El ensayo usa una línea de células B denominada DND39 que ha recibido el gen de luciferasa dirigido por el promotor IgE de la línea germinal integrado de forma estable en uno de los cromosomas. Cuando estas células se estimulan con IL-4, la quinasa JAK3 que está asociada al receptor de IL-4, fosforila el transductor de la señal STAT6. El STAT6 se une luego al promotor IgE de la línea

20

25

-48-

germinal e inicia la transcripción del gen de la luciferasa. La luciferasa se mide en un lisado de estas células usando el sistema de reactivos de ensayo de luciferasa Promega.

5 Nota: Las células DND 39 se reproducen en RPMI 1640 suplementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mM y 100 unidades/ml de Penicilina/estreptomicina. Las células se mantienen desde 1×10^5 a 1×10^6 células/ml. Mediante la división hasta 1×10^5 el viernes, las células llegarán a ser 1×10^6 el lunes. Luego se dividen 1:2 durante la semana manteniendo 200 ml en un matraz si fuera necesario.

15 Las células DND 39 a 3×10^5 se siembran en 100 μ l de RPMI 1640 suplementado con FCS inactivado por calor al 1%, L-glutamina 2 mM y 100 unidades/ml de Penicilina/Estreptomicina en una placa de fondo en V de 96 pocillos (Nunc). Los compuestos se diluyen en serie 1:2 en DMSO, empezando a 4 mM hasta 1,9 μ M. En una placa de polipropileno de 96 pocillos, se cambian las puntas después de cada dilución. Luego se añaden 5 μ l de cada dilución a 500 μ l de RPMI/suero al 1% en una gradilla de 96 tubos. Se añaden 125 μ l de las diluciones de los compuestos a las células y se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante una hora. Una hora después, se añaden 25 μ l de IL-4 25 ng/ml a las 25 células y se mezcla. La concentración final de IL-4 es 2,5

ng/ml y la concentración final del compuesto varía de 20 μ M a 156 nM. Las células se incuban entonces durante toda la noche 16-18 horas. La placa se centrifuga entonces a 2500-3000 rpm en una centrifuga de sobremesa durante 5 minutos.

- 5 El sobrenadante del cultivo se retira cuidadosamente por aspiración con un colector de 8 pocillos. Se añaden 100 μ l de PBS con calcio y magnesio a las células sedimentadas. Las células se resuspenden en PBS y se traspasan a una placa Packard White OptiPlate. Se añaden 100 μ l de reactiv
10 de Packard LucLite a los pocillos de la placa OptiPlate.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención aunque no queda limitada a los detalles de los mismos. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se expresan en partes
15 por millón (δ) y están referidos a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuterocloroformo, a no ser que se indique otro). Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-
20 dimetilformamida. Los espectros de Masas de Baja Resolución (LRMS) se registraron en un Hewlett Packard 5989[®], utilizando ionización química (amónio) o en una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de
25 acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% como agente de

-50-

ionización. Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C.

EJEMPLO 1

Ciclohexil-metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amina

Procedimiento A

5 Ciclohexil-metil-amina

Se añadieron 2,0 ml de una solución 2 M de metilamina en metanol a una solución de ciclohexanona (98 mg/1 mmol) y ácido acético (120 mg, 2 mmol) disueltos en 2,0 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla resultante se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió borohidruro soportado en polímero (1 g, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró y concentró hasta sequedad a vacío, proporcionando 66 mg (40%) del compuesto del título como la sal acetato. RMN de
 15 H (400 MHz) (CD₃OD): δ : 1,17-1,37 (m, 5H), 1,67 (d ancho, 1H, J=1,25 Hz), 1,83 (d ancho, 2H, J=18,7 Hz), 1,86 (s, 3H), 2,04 (d ancho, 2H, J=10,2 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H).

Procedimiento B

20 Ciclohexil-metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)amina

Se agitó una mezcla de 200 mg (1,30 mmol) de 4-clor - 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (preparada por el procedimiento de Davoll, J. Am. Chem. Soc. (1960), 82, 131), el producto del Procedimiento A (589 mg/5,21 mmol) y 3 ml de terc-
 25 butanol, en un tubo sellado a 100°C durante 24 horas. La

-51-

mezcla de reacción se añadió a agua, se acidificó hasta pH 14 con hidróxido sódico 1N (NaOH), se lavó dos veces con éter dietílico (éter) y se basificó hasta pH 14 con hidróxido sódico 1N (NaOH). El precipitado resultante se
5 filtró y se secó a vacío para obtener 263 mg (88%) del compuesto del título, p.f. 177-180°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,11-1,22 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,73 (d ancho, 1H, J=13,3 Hz), 1,83-1,90 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,69 (ancho, 1H), 6,53 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J=3,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 10,6 (ancho, 1H). LRMS: 231 (M+1).

Los compuestos del título de los ejemplos 2 a 84 se prepararon por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

15 Bencil-etil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Benciletilamina. Punto de fusión: 170 - 172°C; LRMS: 252,3.

EJEMPLO 3

Metil-(S)-1-fenil-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-amina
20 Metil-(S)-1-feniletilamina. Punto de fusión: 131°C; LRMS: 253.

EJEMPLO 4

Ciclopentil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Ciclopentilmetilamina. LRMS: 217,3.

25

EJEMPLO 5

65 48

-52-

Alil-ciclohexil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Alilciclohexilamina. LRMS: 257.

EJEMPLO 6

Alil-ciclopentil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
5 Alilciclopentilamina. Punto de fusión: 173 - 175°C; LRMS:
243.

EJEMPLO 7

Alil-ciclopentil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Ciclohexiletilamina. LRMS: 245,3.

10

EJEMPLO 8

(1-Ciclohexil-etil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
(1-Ciclohexiletil)metilamina. LRMS: 259,4.

EJEMPLO 9

15 Cicloheptil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Cicloheptilmetilamina. Punto de fusión: 177 - 178°C; LRMS:
245,3.

EJEMPLO 10

Ciclooctil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
20 Ciclooctilmetilamina. Punto de fusión: 188 - 189°C; LRMS:
259,4.

EJEMPLO 11

Metil-(3-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
25 Metil-(3-metilciclohexil)amina. LRMS: 245,3.

-53-

EJEMPLO 12

Metil-(4-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Metil-(4-metilciclohexil)-amina. LRMS: 245,3.

5

EJEMPLO 13

Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-amina

Metil-(3,3,5-trimetilciclohexil)-amina. LRMS: 273,4.

EJEMPLO 14

- 10 **Cicloheptil-etil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**
Cicloheptiletilamina. Punto de fusión: 168 - 169°C; LRMS:
259,4.

EJEMPLO 15

- Ciclooctil-etil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**
15 **Ciclooctiletilamina. Punto de fusión: 155 - 156°C; LRMS:**
273,4.

EJEMPLO 16

- [1-(4-Cloro-fenil)-propil]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]**
pirimidin-4-il)-amina
20 **[1-(4-Clorofenil)-propil]metilamina. LRMS: 301,7.**

EJEMPLO 17

- [2-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-etil]-metil-(7H-pirrolo[2,3-**
d]pirimidin-4-il)-amina
[2-(2-Metoxi-fenil)-1-metil-etil]-metilamina. LRMS: 297,4.

25

EJEMPLO 18

-54-

(Decahidro-naftalen-1-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Decahidronaftalen-1-il-metilamina. LRMS: 285,4.

EJEMPLO 19

5 Ciclodecil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ciclodecilmetilamina. LRMS: 287,1.

EJEMPLO 20

Ciclononil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ciclononilmetil. LRMS: 273,1.

EJEMPLO 21

10

2-[Ciclopentil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

2-Ciclopentilaminometanol. Punto de fusión: 156 - 158°C; LRMS: 247,3.

EJEMPLO 22

15

Cicloheptil-(2-metoxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Cicloheptil-(2-metoxi-etil)amina. LRMS: 289.

EJEMPLO 23

20 Cicloheptil-ciclopropil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Cicloheptil-ciclopropilamina. LRMS: 271,4.

EJEMPLO 24

25 Cicloheptil-ciclopropil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

-55-

Ciclohexilaminoetanol. Punto de fusión: 200 - 201°C; LRMS: 261,3.

EJEMPLO 25

Ciclooctil-(2-metoxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Ciclooctil-(2-metoxi-etil)amina. LRMS: 303.

EJEMPLO 26

sec-Butil-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

sec-Butil-metilamina. Punto de fusión: 146 - 148°C; LRMS: 205.

EJEMPLO 27

2-[Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-1-fenil-propan-1-ol

2-Metil-1-fenil-propan-1-ol. LRMS: 283,265.

EJEMPLO 28

[2-(4-Cloro-fenoxi)-1-metil-etil]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

[2-(4-Clorofenoxi)-1-metiletil]-metilamina. Punto de fusión: 139 - 141°C; LRMS: 319, 317, 189.

EJEMPLO 29

N-Ciclohexil-N',N'-dimetil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-propano-1,3-diamina

N-Ciclohexil-N',N'-dimetil propano-1,3-diamina. LRMS: 302,4.

EJEMPLO 30

N-{2-[Ciclohexil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etil}-acetamida

N-Ciclohexilaminoetil acetamida. LRMS: 302,4.

5 EJEMPLO 31

2-[Cicloheptil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

2-Ciclohexilaminoetanol. Punto de fusión: 69 - 72°C; LRMS: 275,4.

10 EJEMPLO 32

2-[Ciclooctil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

2-Ciclooctilaminoetanol. Punto de fusión: 66 - 77°C; LRMS: 289,4.

15 EJEMPLO 33

(3,5-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(3,5-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 259,4.

EJEMPLO 34

20 2-[Bencil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

2-Bencilaminoetanol. LRMS: 269,251.

EJEMPLO 35

3-[Ciclopentil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-propan-1-ol

25 3-Ciclopentilamino-propan-1-ol. Punto de fusión: 162 -

-57-

164°C; LRMS: 261,3.

EJEMPLO 36

3-[Cicloheptil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
propan-1-ol

- 5 3-Cicloheptilaminopropan-1-ol. Punto de fusión: 62 - 66°C;
LRMS: 289,4.

EJEMPLO 37

2-[(Decahidro-naftalen-2-il)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

- 10 2-Decahidronaftalen-2-il-aminoetanol. Punto de fusión:
75°C; LRMS: 315.

EJEMPLO 38

2-[(1-Etil-propil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol

- 15 2-(1-Etilpropil)amina etanol. Punto de fusión: 49 - 53°C;
LRMS: 249,3.

EJEMPLO 39

1-[Ciclohexil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
butan-2-ol

- 20 Ciclohexilamino-butan-2-ol. LRMS: 289.

EJEMPLO 40

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-
4-il)-amina

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metilamina. LRMS: 243.

25

EJEMPLO 41

2 (S) -{ [Ciclohexil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -amino] -
metil}-ciclohexanol

2- (Ciclohexilamina)metilciclohexanol. LRMS: 329.

EJEMPLO 42

5 2 (R) -{ [Ciclohexil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -amino] -
metil}-ciclohexanol

2- (Ciclohexilamina)metilciclohexanol. LRMS: 329.

EJEMPLO 43

10 (2-Etil-ciclopentil) -metil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il) -amina

(2-Etilciclopentil)metilamina. LRMS: 287.

EJEMPLO 44

Ciclononil-metil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -amina

Ciclononilmetilamina. LRMS: 273.

15 EJEMPLO 45

Metil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - (2,4,4-trimetil-
ciclopentil) -amina

Metil-2,4,4-trimetil-ciclopentil) -amina. LRMS: 259.

EJEMPLO 46

20 (3-Etil-ciclopentil) -metil- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il) -amina

(3-Etil-ciclopentil)metilamina. LRMS: 245.

EJEMPLO 47

25 (2,5-Dimetil-ciclohexil) -metil- (7H-pirrolo[2,3-d] -
pirimidin-4-il) -amina

-59-

(2,5-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

EJEMPLO 48

(3,4-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina

5 (3,4-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

EJEMPLO 49

(4-Isopropil-ciclohexil)-Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina

(4-Isopropilciclohexil)metilamina. LRMS: 273.

10 **EJEMPLO 50**

(Decahidro-naftalen-1-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina

(Decahidronaftalen-1-il)metilamina. LRMS: 285.

EJEMPLO 51

15 (2,2-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina

(2,2-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

EJEMPLO 52

(2-Isopropil-5-metil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-
20 d]pirimidin-4-il)-amina

(2-Isopropil-5-metilciclohexil)metilamina. LRMS: 287.

EJEMPLO 53

Metil-(3-metil-ciclopentil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)-amina

25 Metil-(3-metil-ciclopentil)amina. LRMS: 231.

-60-

EJEMPLO 54

(1-Bencil-piperidin-4-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina

(1-Bencilpiperidin-4-il)metilamina. LRMS: 322.

5

EJEMPLO 55

(4-terc-Butil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-amina

(4-terc-Butilciclohexil)metilamina. LRMS: 287.

EJEMPLO 56

10 Indan-1-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Indan-1-il-metilamina. LRMS: 265.

EJEMPLO 57

(4-Etil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)-amina

15 (4-Etilciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

EJEMPLO 58

Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(1,2,3,4-
tetrahidro-naftalen-2-il)-amina

Metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amina. LRMS: 279.

20

EJEMPLO 59

Biciclo[3.2.1]oct-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)-amina

Biciclo[3.2.1]oct-2-il-metilamina. LRMS: 257.

EJEMPLO 60

25 Metil-(octahidro-4,7-metano-inden-5-il)-(7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-amina

Metil-(octahidro-4,7-metano-inden-5-il)amina. LRMS: 283.

EJEMPLO 61

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
5 4-il)-amina

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metilamina. LRMS: 243.

EJEMPLO 62

(5-Cloro-indan-1-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

10 (5-Cloro-indan-1-il)metilamina. LRMS: 299.

EJEMPLO 63

Adamantan-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Adamantan-2-il-metilamina. LRMS: 283.

15 EJEMPLO 64

(Decahidro-naftalen-2-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(Decahidro-naftalen-2-il)metilamina. LRMS: 285.

EJEMPLO 65

20 (3,5-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(3,5-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

EJEMPLO 66

Biciclo[3.3.1]non-9-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
25

Biciclo[3.3.1]non-9-il-metilamina. LRMS: 271.

EJEMPLO 67

(1-Isopropil-4-metil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amina

5 (1-Isopropil-4-metilbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-metilamina.
LRMS: 285.

EJEMPLO 68

Ciclobutil-metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amina
Ciclobutilmetilamina. LRMS: 203.

10 EJEMPLO 69

(2,2-Dimetil-ciclopentil)-metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amina

(2,2-Dimetil-ciclopentil)metilamina. LRMS: 245.

EJEMPLO 70

15 Ester etílico del ácido 4-[metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amino]-ciclohexanocarboxílico
Ácido 4-[metilamino]ciclohexanocarboxílico. LRMS: 303.

EJEMPLO 71

20 (2-Isopropil-5-metil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amina

(2-Isopropil-5-metil-ciclohexil)metilamina. LRMS: 287.

EJEMPLO 72

(3,3-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amina

25 (3,3-Dimetil-ciclohexil)metilamina. LRMS: 259.

-63-

EJEMPLO 73

1(S) - [Ciclohexil - (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amino] -
propan-2-ol

1 - [Ciclohexilamino] - propan-2-ol. LRMS: 275,4.

5

EJEMPLO 74

1(R) - [Ciclohexil - (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amino] -
propan-2-ol

1 - [Ciclohexilamino] - propan-2-ol. LRMS: 275,4.

EJEMPLO 75

10 3 - [Ciclohexil - (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amino] -
propano-1,2-diol

3 - [Ciclohexilamino] - propano-1,2-diol. LRMS: 291,4.

EJEMPLO 76

15 2 - [(Decahidro-naftalen-1-il) - (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il) - amino] - etanol

2 - [(Decahidro-naftalen-1-il) - amino] - etanol. LRMS: 315,4.

EJEMPLO 77

Éster terc-butílico del ácido {2-[cicloheptil-(7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amino] - etil} - carbámico

20 Ácido 2 - [(cicloheptilamino)etil]carbámico. LRMS: 374,5.

EJEMPLO 78

Metil - (3-metil-ciclohexil) - (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il) - amina

Metil - (3-metilciclohexil)amina. LRMS: 359,4.

25

EJEMPLO 79

-64-

Metil-(2-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Metil-(2-metilciclohexil)amina. LRMS: 359,4.

EJEMPLO 80

5 (2-Etil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(2-Etil-ciclohexil)metilamina. LRMS: 373,4.

EJEMPLO 81

10 Metil-(2-propil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Metil-(2-propilciclohexil)amina. LRMS: 387,4.

EJEMPLO 82

(2,4-Dimetil-ciclohexil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

15 (2,4-Dimetilciclohexil)metilamina. LRMS: 373,4.

EJEMPLO 83

Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,5,5-trimetil-ciclohexil)-amina

Metil-(2,5,5-trimetilciclohexil)-amina. LRMS: 387,4.

20 EJEMPLO 84

Metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,2,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amina

Metil-(2,2,5,5-tetrametilciclohexil)-amina. LRMS: 401.

EJEMPLO 85

25 Ciclohexil-metil-(6-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

-65-

amina

Ciclohexilmetilamina.

Procedimiento C**7-Bencenosulfonil-4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina**

5 En un matraz secado a la llama bajo nitrógeno, se
añadieron 780 mg de hidruro sódico al 60% (19,5 mmol) en
aceite mineral a 30 ml de dimetilformamida (DMF) y la
mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente
durante un período de 5 minutos una solución de 2,0 g (13,0
10 mmol) de 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en 10 ml de
DMF. La reacción se agitó durante 10 minutos, momento en el
que cesó la generación de hidrógeno (H₂). Se añadió cloruro
de bencenosulfonilo (1,7 ml/13,0 mmol), la reacción se
calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1
15 hora. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró
y secó a vacío, obteniendo 3,4 g (89%) del compuesto del
título como un sólido cristalino, p.f. 163-167°C.

Procedimiento D**7-Bencenosulfonil-4-cloro-6-fenil-7H-pirrólo[2,3-
20 d]pirimidina**

En un matraz secado a la llama y bajo nitrógeno, se
disolvieron 0,53 ml (3,79 mmol) de diisopropilamina en 5 ml
de tetrahidrofurano (THF) y la solución se enfrió hasta -
78°C. Se añadió n-butil litio (3,75 mmol como una solución
25 2,5 M en hexanos) y la mezcla resultante se llevó a 0°C con

-66-

agitación continua durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C y a esta mezcla se añadió una solución de 1,0 g (3,40 mmol) del producto del Procedimiento C en 10 ml de THF durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C , momento en el que se añadieron 8,2 ml (4,10 mmol) de una solución 0,5 M de cloruro de cinc en THF, la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron yodobenceno (0,46 ml/4,11 mmol) y una suspensión de 197 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas de diclorometano se combinaron, se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtraron y concentraron a vacío obteniendo el compuesto del título. LRMS: 370,372 ($\text{M}+2$).

20

Procedimiento E

4-Cloro-6-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvió el producto del Procedimiento D en 10 ml de THF y se añadieron a esta solución 5,0 ml de metanol y 1,0 g de NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se concentró a vacío y se repartió entre una

-67-

solución acuosa saturada de cloruro amónico (NH_4Cl) y acetato de etilo. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano 1:5), obteniendo 0,59 g (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, p.f. 145°C (desc.). LRMS 230,232 ($\text{M}+2$).

10

Procedimiento F

Ciclohexil-metil-(6-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Se hizo reaccionar el producto del Procedimiento E (50 mg/0,218 mmol) con 0,12 ml de N-metilciclohexilamina (0,920 mmol) como se describe en el Procedimiento B. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadió metanol y el precipitado resultante se filtró proporcionando 7 mg (10%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,25 (m, 1H), 1,47-1,66 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 4,74 (ancho, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,77 (d, 2H, $J=7,9$ Hz), 8,33 (s, 1H). LRMS: 307 ($\text{M}+1$).

20

El compuesto del Ejemplo 86 se preparó por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 85.

25

EJEMPLO 86

-68-

(1H-Indol-5-il) - (6-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amina

1H-Indolamina. LRMS: 326,4

EJEMPLO 87

5 Ciclohexil-metil- (6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - amina

Ciclohexilmetilamina.

Procedimiento G

7-Bencenosulfonil-4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d] -
10 pirimidina

Se cargaron en un matraz secado a la llama bajo nitrógeno 0,57 ml (4,07 mmol) de diisopropilamina y 5,0 ml de THF seco. La solución se enfrió hasta -78°C y se añadieron 1,63 ml (4,08 mmol) de una solución 2,5 M de n-
15 butil litio en hexanos. La mezcla resultante se llevó hasta 0°C y se agitó durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de nuevo hasta -73°C, se añadió una solución de 1,0 g (3,40 mmol) del producto bruto del Procedimiento C en 10 ml de THF seco durante un período de 10 minutos. La mezcla
20 resultante se agitó durante 1 hora, momento en el que se añadieron 0,28 ml (4,50 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se extinguió con solución saturada de NH₄Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se diluyó
25 con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los

-69-

extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron a vacío obteniendo el compuesto del título. LRMS: 308, 310 ($M+2$).

Procedimiento H

5 4-Cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

El producto del Procedimiento G se desprotegió como se describe en el Procedimiento E. El producto bruto se purificó por trituración con hexanos y diclorometano, obteniendo 250 mg (44%) del compuesto el título como un
10 sólido amarillo. Punto de fusión 205°C (desc.). LRMS 168, 170 ($M+2$).

Procedimiento I

Ciclohexil-metil-(6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

15 Se hizo reaccionar el producto del Procedimiento H (50 mg/0,298 mmol) con 100 mg (0,883 mmol) de N-metilciclohexilamina como se describe en el Procedimiento B. La mezcla de reacción se trató como en el Procedimiento B con la excepción de que se usó acetato de etilo en lugar
20 de éter. El compuesto del título (42 mg, 58% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. Punto de fusión 221°C (desc.). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,15-1,25 (m, 1H), 1,43-1,62 (m, 4H), 1,73 (s ancho, 1H, $J=13,7$ Hz), 1,82-1,90 (m, 4H), 2,41 (d, 3H, $J=0,8$ Hz), 3,21 (s,
25 3H), 4,63 (s ancho, 1H), 6,20 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,1

-70-

(s ancho, 1H). LRMS: 245 (M+1).

El compuesto del título del Ejemplo 88 se preparó por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejempl 87.

5

EJEMPLO 88

Ciclohexil-(6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina
Ciclohexilamina. LRMS: 231,3.

EJEMPLO 89

4-Ciclohexiloxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

10

Procedimiento L

7-Bencil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron 676 mg (4,89 mmol) de carbonato potásic
a una solución agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidina (250 mg/1,63 mmol) en 12 ml de DMF y la mezcla
15 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20
minutos. Se añadió cloruro de bencilo (310 mg/2,45 mmol) y
la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24
horas, luego se filtró, se concentró y el residuo se
purificó por cromatografía sobre gel de sílice
20 (hexanos:acetato de etilo 3:1), proporcionando 318 mg (80%)
del compuesto del título. LRMS: 244,1 (M+1).

Procedimiento M

7-Bencil-4-ciclohexiloxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se cargaron 84 mg (2,10 mmol) de hidruro sódico al 60%
25 en aceite mineral y 3,0 ml de THF en un matraz secado a la

-71-

llama bajo nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se
añadió ciclohexanol (0,18 ml, 1,70 mmol) y la mezcla de
reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió una solución
de 102 mg (0,419 mmol) del producto del Procedimiento L en
5 1,0 ml de THF y la mezcla se calentó hasta reflujo durante
3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la
mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl 2N y se
concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió
entonces en acetato de etilo, se filtró y el filtrado se
10 concentró a vacío proporcionando 76 mg (59%) del compuesto
del título como un aceite. LRMS: 308 (M+1).

Procedimiento N

4-Ciclohexiloxi-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron 33 mg (1,43 mmol) de sodio metálico a
15 amoníaco líquido (6,0 ml) a -78°C y la solución azul oscur
resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió
una solución de 75 mg (0,244 mmol) del producto del
Procedimiento M en 3,0 ml de éter, gota a gota durante un
período de 5 minutos. La solución resultante se agitó a -
20 78°C durante 1 hora, seguido por la extinción tras la
adición de 500 mg de cloruro amónico sólido. Después de
evaporar a temperatura ambiente, el sólido residual se
trituroó con 25 ml de acetato de etilo que contenían 1 ml de
ácido acético durante 1 hora. La filtración y concentración
25 a vacío proporcionaron el material bruto que se purificó

-72-

por cromatografía en capa fina preparatoria (gel de sílice; acetato de etilo:hexanos 2:1) produciendo 5 mg del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ : 1,27-1,35 (m, 6H), 1,62-1,67 (m, 4H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, $J=3,2$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J=3,2$ Hz), 8,37 (s ancho, 1H). LRMS: 218,2 ($M+1$).

EJEMPLO 90

Procedimiento 0

4-Ciclohexilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

10 Se añadieron 0,10 ml (0,818 mmol) de ciclohexilmercaptano y 100 mg (0,847 mmol) de terc-butoxid potásico al 95% a una solución de 100 mg (0,651 mmol) de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina disuelta en 3,0 ml de THF y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5
15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl 2N y se concentró a vacío. El residuo se repartió entonces entre acetato de etilo y HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas de acetato de etilo se
20 combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:3), proporcionando 34 mg (22%) del compuesto del título como un sólido blanco. Punto de fusión
25 162-163°C. RMN de ^1H (400 MHz) δ : 1,22-1,36 (m, 1H), 1,45-

-73-

1,64 (m, 5H), 1,75-1,79 (m, 2H), 2,12-2,14 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J=3,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J=3,5 Hz), 8,61 (s, 1H), 10,0 (s ancho, 1H). LRMS: 234 (M+1).

EJEMPLO 91

5 5-Cloro-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Procedimiento R

4,5-Dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se suspendió 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (154 mg, 1,0 mmol) en 6,0 ml de diclorometano seco en un matraz
10 secado a la llama y se añadió a esta mezcla N-clorosuccinimida (147 mg, 1,1 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el que se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con agua y se aisló
15 por filtración, proporcionando 137 mg (72%) del compuesto del título como un sólido gris, punto de fusión 224-227°C (desc.). LRMS: 188 (M+1).

Procedimiento S

5-Cloro-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Se suspendió el producto del Procedimiento R (57 mg, 0,3 mmol) en 3,0 ml de terc-butanol y se añadió a esta mezcla piperidina (90 µl, 0,9 mmol) y se calentó el sistema resultante a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (4,0
25 ml). La solución se ajustó a pH 1 con HCl 1N y luego se

-74-

lavó con éter. La capa acuosa se eliminó y se ajustó a pH 12 con NaOH 2N. La solución se extrajo luego con 2 x 15 ml de diclorometano y los orgánicos combinados se lavaron con agua y luego salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó 45 mg de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 3:1), proporcionando 23 mg (32%) del compuesto del título como un sólido amarill claro. Punto de fusión 170-172°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)
10 δ: 1,67 - 1,74 (m, 6H), 3,65-3,67 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). LRMS: 237 (M+1).

Los compuestos del título de los Ejemplos 92 a 94 se prepararon por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 91.

15

EJEMPLO 92

(5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - (3-etinil-fenil) - amina

3-Etinilfenilamina. Punto de fusión: 250°C.

EJEMPLO 93

20 (5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - cicloheptil-metil-amina

Cicloheptilmetilamina. Punto de fusión: 152 - 153°C; LRMS: 279,8.

EJEMPLO 94

25 (5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - ciclooctil-metil-

-75-

amina

Ciclooctilmetilamina. Punto de fusión: 151 - 153°C; LRMS: 293,8.

EJEMPLO 95

5 5-Fenil-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Procedimiento T

5-Bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 g/0,02 mol) disuelta en 75 ml de
 10 cloroformo se añadieron 3,5 g (0,02 mol) de N-bromosuccinimida y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el precipitado por filtración y se secó a presión reducida proporcionando 4,1 g (89%) del
 15 compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ : 7,93 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 8,60 (s, 1H).

Procedimiento U

7-Bencenosulfonil-5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Se añadió 1,0 g (0,025 mol) de hidruro sódico al 60% en aceite mineral a una suspensión del producto del Procedimiento T (4,1 g/0,018 mol) en DMF (15 ml) y enfriado hasta 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,2 g/0,018
 25 mol), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura

ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió entonces agua (15 ml) y el sólido resultante se eliminó por filtración y se secó a vacío proporcionando 5,9 g (89%) del compuesto del título.

5 Procedimiento V

7-Bencenosulfonil-5-bromo-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se calentó a 50°C con agitación durante 2 horas una mezcla de 2,0 g (5,37 mmol) del producto del Procedimiento U y 1,1 g (13,4 mmol) de piperidina en 10 ml de terc-butanol. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La capa de diclorometano se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad a vacío proporcionando 2,2 g (97%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ: 1,63-1,72 (m, 6H), 3,54 - 3,57 (m, 4H), 7,53 (t, 2H, J=2,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J=2,0 Hz), 8,17-8,20 (m, 2H), 8,43 (s, 1H). LRMS: 422,7, 420,7 (M+1).

20 **Procedimiento W**

5-Fenil-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron 32 mg (0,261 mmol) de ácido fenilborónico y 75 mg (0,356 mmol) de fosfato potásico tribásico, seguid por 7 mg (0,006 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una solución agitada del producto del Procedimiento V

-77-

(100 mg, 0,237 mmol) en 1,0 ml de dioxano. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 100°C durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 1,0 ml de metanol, seguido por 50 mg de NaOH y la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entonces entre diclorometano y agua, la capa de diclorometano se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 2:1) proporcionando 13 mg (20%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ: 1,33-1,34 (m, 4H), 1,43-1,44 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J=8,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J=0,8 Hz), 8,42 (s, 1H). LRMS: 279,2 (M+1).

Los compuestos del título de los Ejemplos 96-99 se prepararon por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 95.

EJEMPLO 96

20 **Ciclohexil-metil-(5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

Ciclohexilmetilamina. Punto de fusión: 200°C; LRMS: 307,4.

EJEMPLO 97

25 **Ciclohexil-[5-(4-fluoro-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-metil-amina**

-78-

Ciclohexilmetilamina. Punto de fusión: 220°C; LRMS: 325,4.

EJEMPLO 98

**Biciclo[2.2.1]hept-2-il-(5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)-amina**

5 **Biciclo[2.2.1]hept-2-il-amina. LRMS: 305,4.**

EJEMPLO 99

**[5-(3-Cloro-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
ciclohexil-metil-amina**

Ciclohexilmetilamina. LRMS: 455,9.

10

EJEMPLO 100

Procedimiento X

4-Piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

Se añadió piperidina (59 µl, 0,60 mmol) a una solución
agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-
15 carbonitrilo (54 mg, 0,3 mmol) (preparado por el
procedimiento de Townsend, et al., J. Am. Chem. Soc., 1969,
91, 2102), suspendido en 3,0 ml de terc-butanol. La mezcla
resultante se calentó entonces a reflujo durante 2,5 horas
y después de enfriar hasta temperatura ambiente, se
20 traspasó a un embudo de separación y se diluyó con éter (20
ml). La solución se extrajo con 2 x 10 ml de HCl 1N, las
capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 7 con solución
de hidróxido potásico 2N (KOH) formando un precipitado que
se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a
25 presión reducida proporcionando 29 mg (42%) del compuesto

-79-

del título como un sólido incoloro. Punto de fusión 209-211°C; RMN de ¹H (400 MHz) (acetona-d₆) δ: 1,72-1,74 (m, 6H), 3,72-3,79 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). LRMS: 228 (M+1).

5

EJEMPLO 101

5-Etinil-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Procedimiento Y

4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron 4,5 g (0,02 mol) de N-yodosuccinimida a una solución agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 g, 0,02 mol) disuelta en 80 ml de cloroformo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se eliminó por filtración y se secó a presión reducida proporcionando 4,6 g (82%) del compuesto del título.

Procedimiento Z

7-Bencenosulfonil-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito antes en el Procedimiento U usando el producto del Procedimiento X, proporcionando 5,4 g (80%) de material. LRMS: 419,6 (M+1), 279,7.

Procedimiento AA

7-Bencenosulfonil-5-yodo-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-

d)pirimidina

El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en el Procedimiento V usando el producto del Procedimiento Z, proporcionando el compuesto
5 del título. LRMS: 469 (M+1), 329,1.

Procedimiento BB

7-Bencenosulfonil-4-piperidin-1-il-5-trietilsilaniletinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se cargaron en un matraz secado a la llama bajo
10 nitrógeno 211 mg (0,5 mmol) del producto del Procedimiento AA, 19 mg, (0,1 mmol) de yoduro de cobre (I) y 58 mg (0,05 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. A esta mezcla se añadieron 0,14 ml (1,0 mmol) de trietilamina y 0,27 ml (1,5 mmol) de trietilsililacetileno como una solución en 1,5 ml
15 de DMF seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se añadieron 5,0 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó
20 entonces por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 7:1), proporcionando 194 mg (89%) del compuesto del título. LRMS: 481 (M+1), 341.

Procedimiento CC

5-Etinil-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

25 Se añadieron, gota a gota, 0,4 ml (0,4 mmol) de una

-81-

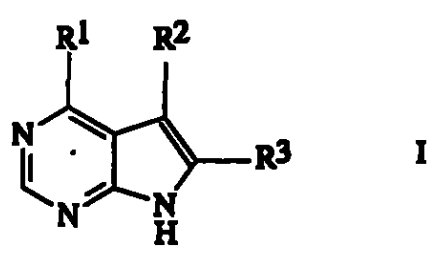
solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a una
solución agitada del producto del procedimiento BB (194 mg,
0,40 mmol) disuelto en 2,0 ml de THF seco. La mezcla
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10
5 minutos, luego se traspasó a una solución metanólica (3,0
ml) que contenía 1 g de KOH, la nueva mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró a
vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de
etilo, la capa de acetato de etilo se lavó con agua y
10 salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad
a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 2:1),
proporcionando 72 mg (64%) del compuesto del título como un
sólido cristalino blanco. Punto de fusión 179-181°C. RMN de
15 ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ: 1,72 (s ancho, 6H), 3,20 (s, 1H),
3,82-3,83 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LRMS: 227
(M+1).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5

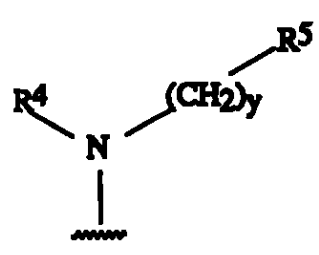


10

o sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que

R¹ es un grupo de fórmula

15



en la que y es 0, 1 ó 2;

20

R⁴ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, estando los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄, aciloxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)amino, ciano, nitro, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o

25

(acil C_1-C_6)amino; o R^4 es cicloalquilo C_3-C_{10} , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por deuterio, hidroxil, amino, trifluorometilo, aciloxi C_1-C_6 , (acil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)₂amino, ciano, ciano(alquilo C_1-C_6), trifluorometil(alquilo C_1-C_6), nitro, nitro(alquilo C_1-C_6), o (acil C_1-C_6)amino;

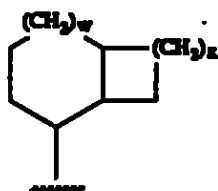
R^5 se selecciona del grupo formado por trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_3)difluorometilen(alquilo C_1-C_3), cicloalquilo C_3-C_{10} , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo, acilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino, amino(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH, (alquil C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino, amino(alquilo C_1-C_6), hidroxil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), nitro, ciano(alquilo C_1-C_6), halo(alquilo C_1-C_6), nitro(alquilo C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6)amino, (acil C_1-C_6)amino(alquil C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)(acil C_1-C_6)amino, amino(acilo C_1-C_6), amino(acil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)amino(acil C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)₂amino(acilo C_1-C_6), $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)-S(O)_m, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$, $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ (alquilo C_1-C_6), $R^{15}S(O)_mR^{16}N$, $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ (alquilo C_1-C_6), siendo m 0, 1 ó 2 y seleccionándose cada uno de R^{15} y

R^{16} independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^5 es
 (cicloalquil C_3-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquil
 C_1-C_6), (alcoxi C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6), piperazinil (alquilo C_1-
 C_6), (acil C_1-C_6) amino (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-
 5 C_6) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_6) (alcoxi C_1-C_6) (alquil
 C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) tio (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-
 C_{10}) tio (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfinil (alquilo C_1-C_6),
 (aril C_6-C_{10}) sulfinil (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
 C_6) sulfonil (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfonil (alquilo C_1-
 10 C_6), amino (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino (alquilo C_1-C_6),
 (alquil C_1-C_6) amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 ,
 alquinilo C_3-C_6 , estando los grupos alquilo, alquenilo y
 alquinilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco de
 ciano, nitro, halo, deuterio, hidroxilo, carboxi, (acil C_1-
 15 C_6) amino, (alcoxi C_1-C_6) (acil C_1-C_6) amino, amino (acilo C_1-C_6),
 (alquil C_1-C_6) amino: acilo C_1-C_6 o (alquil C_1-C_6) amino (acil
 C_1-C_6); o R^5 es $R^{13}CO$ alquilo C_1-C_6 o $R^{13}CO$ (cicloalquilo C_3-
 C_{10}), donde R^{13} es $R^{20}C$ o $R^{20}R^{21}N$, seleccionándose cada uno de
 R^{20} y R^{21} independientemente del grupo formado por hidrógeno,
 20 deuterio, alquilo C_1-C_6 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6)
 (heteroaril C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6); o R^5 es R^{14} , R^{14} -alquilo C_1-
 C_6 o R^{14} -cicloalquilo C_3-C_{10} , siendo R^{14} (heterociclo C_3-
 C_6) alquilo, (acil C_1-C_6) piperazino, (aril C_6-C_{10}) piperazino,
 (heteroaril C_3-C_6) piperazino, (alquil C_1-C_6) piperazino, (aril
 25 C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6) piperazino, (heteroaril C_3-C_6) (alquil C_1-

-85-

C₆)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidinilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo o (acil C₁-C₆)piperidilo;

o R⁵ es un grupo de fórmula



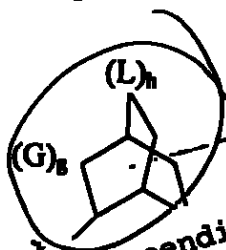
10

en la que w es 0, 1 ó 2;

x es 0, 1, 2 ó 3;

o R⁵ es un grupo de fórmula

15



20

G, L y Q son cada uno independientemente NR⁶ o CR⁷R⁸; siendo d 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸;

son cada uno independientemente 0 a 3; son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_d, siendo d 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸;

R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) (difluorometileno), (alquil C₁-

25

C₃) (difluorometilen) (alquil C₁-C₃), (alcoxi C₁-C₆) (acilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) amino (acilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂ amino (acilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆),
5 (aril C₆-C₁₀) (arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀) (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆), hidroxí (alquilo C₂-C₆), (aciloxi C₁-C₆) (alquilo C₂-C₆), (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₂-C₆), piperazinil (alquilo C₁-C₆), (acil C₁-C₆) amino (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) tio (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) tio (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) sulfinil (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) sulfinil (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) sulfonil (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) sulfonil (alquilo C₁-C₆), aminoalquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆) amino (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂ amino (alquilo C₁-C₆), R¹³CO (alquilo C₁-C₆), donde R¹³ es R²⁰O u R²⁰R²¹N, seleccionándose R²⁰ y R²¹ cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆) o (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆); o R¹⁴ (alquilo C₂-C₆), donde R¹⁴ es (acil C₁-C₆) piperazino, (aril C₆-C₁₀) piperazino, (heteroaril C₃-C₉) piperazino, (alquil C₁-C₆) piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆) piperazino, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆) piperazín, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidín, piperidilo, (alquil C₁-C₆) piperidilo, (aril C₆-

C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (alcoxi C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoarilo, (alquil C₁-C₆)₂aminoacilo o (acil C₁-C₆)piperidilo;

- 5 R' y R^s se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, amino, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂ amino, (acil C₁-C₆)amino, (acil C₁-C₆) (alquil C₁-C₆)amino, carboxil, (alcoxi C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoacilo, (alquil C₁-C₆)₂aminoacilo, aminoacilo, trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆) (difluorometileno), (alquil C₁-C₃)difluorometileno, (alquilo C₁-C₃), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀) (arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀) (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆), hidroxil(alquilo C₁-C₆), (aciloxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), piperazinil(alquilo C₁-C₆), (acil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)tio(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)tio(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfinil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfinil(alquil C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfonil(alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
- 10
- 15
- 20
- 25

(heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6) piperidilo, (acil C_1-C_6) piperidilo, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_9 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (arilo C_6-C_{10}), (aril C_6-C_{10}) (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6),
 5 cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquil C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6), R^3 (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_3) (CHR³) (alquilo C_1-C_6), siend R^3 hidroxí, aciloxi C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 , piperazino, (acil C_1-C_6) amino, (alquil C_1-C_6) tio, (aril C_6-C_{10}) tio, (alquil C_1-C_6) sulfinilo, (aril C_6-C_{10}) sulfinilo, (alquil C_1-C_6) sulfonilo,
 10 (aril C_6-C_{10}) sulfonilo, amino, (alquil C_1-C_6) amino, (alquil C_1-C_6)₂ amino, (acil C_1-C_6) piperazino, (alquil C_1-C_6) piperazino, (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6) piperazino, (heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6) piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^6 (alquilo C_1-C_6),
 15 (alquil C_1-C_3) (CHR⁶) (alquilo C_1-C_6), siendo R^6 piperidilo, (alquil C_1-C_6) piperidilo, (aril C_6-C_{10}) piperidilo, (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6) piperidilo, (heteroaril C_3-C_9) piperidilo (heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6) piperidilo;

o R^1 se define como OR^q u $S(O)_qR^q$, siendo q 0, 1 ó 2; y
 20 R^q se selecciona del grupo formado por trifluorometil (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_3) (difluorometilen) (alquilo C_1-C_3), cicloalquilo C_3-C_6 , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de carboxi, ciano, amino, hidroxí, alcoxí C_1-C_6 ,
 25 halo, (alquil C_1-C_6) $S(O)_m$, donde m es 0, 1 ó 2; $R^{15}R^{16}NS(O)_m$,

donde m es 0, 1 ó 2 y seleccionándose cada uno de R^{15} y R^{16} independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; acilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6) amino, amino(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 -CO-NH, (alquil C_1-C_6) amino-CO-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-O-, $R^{15}R^{16}N$ -CO-(alquilo C_1-C_6), siendo R^{15} y R^{16} como se han definido antes; alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , (alquil C_1-C_6) amino, amino(alquilo C_1-C_6), hidroxí(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), nitro, ciano(alquilo C_1-C_6), nitro(alquilo C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino, (alcoxi C_1-C_6) (acil C_1-C_6) amino, amino(acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6) o (alquil C_1-C_6)₂ amino(acilo C_1-C_6); alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , (cicloalquil C_3-C_{10}) (alquil C_1-C_6), (aciloxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_3-C_6) (alquil C_1-C_6), piperazinil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino(alquil C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_6) (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) tio(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) tio(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfonil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfonil(alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)₂ amino, alquilo C_1-C_6 , estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno a cinco de ciano, nitro, hidroxí, carboxi, (acil C_1-C_6) amino, (alcoxi C_1-C_6) (acil C_1-C_6) amino, amino(acilo C_1-C_6),

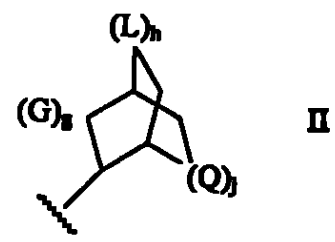
(alquil C₁-C₆)amino(acilo C₁-C₆) o (alquil C₁-C₆)₂amino(acilo C₁-C₆); R¹³CO(alquilo C₁-C₆) o R¹³CO(cicloalquilo C₃-C₁₀), donde R¹³ es R²⁰O u R²⁰R²¹N, seleccionándose cada uno de R²⁰ y R²¹ independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo

5 C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆) o (heteroaril C₃-C₉)(alquilo C₁-C₆); R¹⁴, R¹⁴-alquilo C₁-C₆ o R¹⁴-cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo R¹⁴ (heterociclo C₂-C₉)alquilo, (acil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)piperazino, (alquil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀)(alquil

10 C₁-C₆)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)(alquil C₁-C₆)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidinilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)(alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)(alquil C₁-

15 C₆)piperidilo o (acil C₁-C₆)piperidilo;

o R⁹ es un grupo de fórmula



20

25

en la que g, h y j son cada uno independientemente 0 a 6;

F, K y P son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_d, donde d es 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸, siendo R⁶, R⁷ y R⁸ como se han definido antes;

- 5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, estando los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente
- 10 sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxi, amino, (alquil C₁-C₆)tio, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C_n)amino, heteroarilo C₃-C₉, (heterociclo C₂-C_n)alquilo, cicloalquilo C₃-C₉ o arilo C₆-C₁₀; o cada uno de R² y R³ es independientemente cicloalquilo C₃-
- 15 C₁₀, cicloalcoxi C₁-C₁₀, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)amino, (aril C_n-C₁₀)amino, (alquil C₁-C₆)tio, (aril C₆-C₁₀)tio, (alquil C₁-C_n)sulfinilo, (aril C₆-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (aril C₆-C₁₀)sulfonilo, acilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-CO-NH-, (alquil C₁-C₆)amino-CO-, heteroarilo
- 20 C₃-C₉, (heterociclo C₂-C_n)alquilo o arilo C₆-C₁₀, estando los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres de halo, alquil C₁-C₆, (alquil C₁-C_n)-CO-NH-, (alcoxi C₁-C₆)-CO-NH-, (alquil C₁-C₆)-CO-NH-(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)-CO-NH-(alquilo
- 25 C₁-C₆), (alcoxi C₁-C_n)-CO-NH-(alcoxi C₁-C₆), carboxi,

-93-

carboxi(alquilo C_1-C_6), carboxi(alcoxi C_1-C_6),
 benciloxycarbonil(alcoxi C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)
 C_6)carbonil(alcoxi C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , amino, amino(alquil
 C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)carbonilamino, (aril C_6-C_{10})(alcoxi C_1-
 5 C_6)carbonilamino, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)amin ,
 (alquil C_1-C_6)amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
 C_6)amino(alquilo C_1-C_6), hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , carboxi,
 carboxi(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, (alcoxi C_1-
 C_6)carbonil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-, (alquil C_1-
 10 C_6)-CO-NH-, ciano, (heterociclo C_3-C_9)alquilo, amino-CO-NH-,
 (alquil C_1-C_6)amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-CO-NH-,
 (aril C_6-C_{10})amino-CO-NH-, (heteroaril C_3-C_9)amino-CO-NH-,
 (alquil C_1-C_6)amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
 C_6)amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10})amino-CO-NH-
 15 (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9)amino-CO-NH-(alquilo C_1-
 C_6), (alquil C_1-C_6)sulfonilo, (alquil C_1-C_6)sulfonilamino,
 (alquil C_1-C_6)sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-
 C_{10})sulfonilo, (aril C_6-C_{10})sulfonilamino, (aril C_6-
 C_{10})sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)sulfonilamino,
 20 (alquil C_1-C_6)sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), heteroarilo C_3-C_9
 o (heterociclo C_2-C_9)alquilo;

a condición de que, cuando R^4 y R^5 es hidrógeno, el
 otro de R^4 y R^5 no puede ser arilo C_6-C_{10} o (aril C_6-
 C_{10})(alquilo C_1-C_6);

25 a condición de que, cuando R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-

C₆ no sustituido o cicloalquilo C₃-C₁₀ no sustituido, R³ no puede ser (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆); R²⁰ y R²¹ no pueden ser (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆); y R¹⁴ no puede ser (heterociclo C₂-C₉)alquilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidinilo o (alquil C₁-C₆)piperidinilo;

a condición de que los carbonos sp² y sp de alquenoilo o alquinilo no pueden estar sustituidos con hidroxiamino;

10 a condición de que, cuando R⁴ es hidrógeno, R⁵ no puede ser amino(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂amino(alquilo C₁-C₆), furanilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆) o carboxi(alquilo C₁-C₆);

15 a condición de que, R⁴ como R⁵ no pueden ser ambos hidroxialquil C₁-C₆;

a condición de que, cuando R⁴ es alquilo C₁-C₆, R⁵ no puede ser (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆) o carboxi(alquilo C₁-C₆); y

20 a condición de que R¹ no puede ser carboxi(alquil C₁-C₆)tio o (alcoxi C₁-C₆)carbonil(alquil C₁-C₆)tio.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es NR⁴R⁵.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-

C₆, estando los grupos alquilo, alqueno y alquínil
 opcionalmente sustituidos con hidroxil, amino,
 trifluorometilo, aciloxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil
 C₁-C₆)₂amino o (acil C₁-C₆)amino; o R⁴ es cicloalquilo C₃-C₁₀,
 5 estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por
 hidroxil, trifluorometilo o aciloxi C₁-C₆.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R⁵ es cicloalquilo C₃-C₁₀, estando el grupo cicloalquilo
 opcionalmente sustituido por uno a cinco de deuterio,
 10 hidroxil, trifluorometilo, halo, alquilo C₁-C₆,
 hidroxil(alquilo C₁-C₆), acilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino(acil
 C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂amino(acilo C₁-C₆), (acil C₁-C₆)amino,
 (alcoxi C₁-C₆)-CO-NH, (alquil C₁-C₆)amino-CO-, alqueno C₂-
 C₆, alquínil C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), (acil C₁-
 15 C₆)amino(alquilo C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(alquilo C₁-C₆)
 donde m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona
 independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R² y R³ se selecciona cada uno independientemente del grup
 20 formado por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,
 alquínil C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀,
 cicloalcoxi C₃-C₁₀, (heterociclo C₂-C₆)alquilo, heteroaril
 C₃-C₉ o arilo C₆-C₁₀.

6. Un compuesto según la reivindicación 1,
 25 seleccionándose dicho compuesto del grupo formado por:

- 2-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 2-{3-[(2-Hidroxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-4-metil-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 5 2-[(5-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;
- (5-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina;
- 2-{4-Metil-3-[(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 10 2-{4-Metil-5-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-ciclohex-3-enil}-propan-2-ol;
- 2-[1-(7H-Pirrolc[2,3-d]pirimidin-4-il)-azetidin-3-il]-propan-2-ol;
- 15 2-[1-(7H-Pirrolc[2,3-d]pirimidin-4-il)-azetidin-2-il]-propan-2-ol;
- (5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-(5-isopropenil-2-metil-ciclohexil)-metil-amina;
- 2-{3-[(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-ciclohexil}-propan-2-ol;
- 20 metil-amino]-4-metil-ciclohexil}-propan-2-ol;
- (2-Etil-4-isopropenil-ciclopentil)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;
- 2-{3-Etil-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-ciclopentil}-propan-2-ol;
- 25 2-{3-Etil-4-[(2-hidroxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-

-97-

d]pirimidin-4-il)-amino]-ciclopentil}-propan-2-ol;

2-[(2-Etil-4-isopropenil-ciclopentil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

(5-(S)-Isopropenil-2-metil-ciclohexil)-metil-(7H-
5 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

3-Metil-8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol;

2-[Cicloheptil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

10 2-[Ciclooctil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-etanol;

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina; y

4-Piperidin-1-il-5-m-tolil-7H-pirrolo[2,3-d]-
15 pirimidina.

7. Una composición farmacéutica para (a) tratar prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de
20 la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes o (b) inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero,
25 incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un

compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz en dichos trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica para (a) tratar
 5 prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de
 10 Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes o (b) inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales
 15 farmacéuticamente aceptables, solo o combinado con uno más agentes adicionales que modulen un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios, eficaz en dichos trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 9. Un procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente
 25 aceptables.

10. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para tratar dicho trastorno.

11. Un procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o combinado con uno o más agentes adicionales que modulen un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios.

12. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes

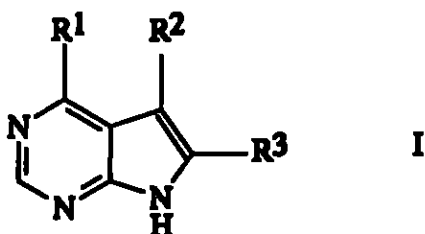
-100-

del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un
5 compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o combinado con uno más agentes adicionales que modulan un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios, eficaz para tratar dicho trastorno.

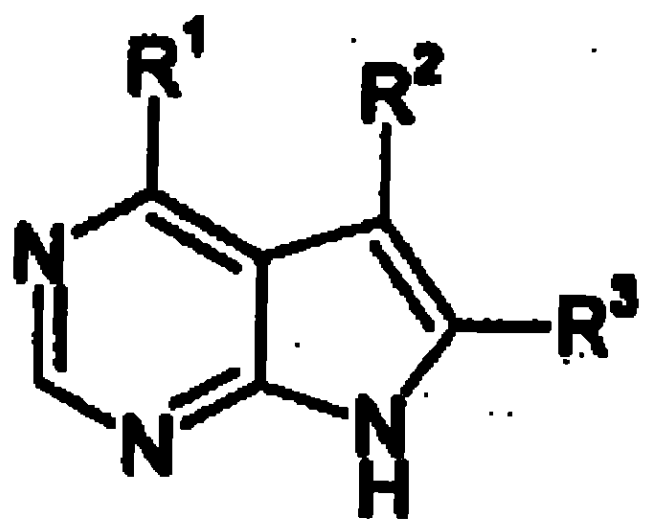
Resumen de la Invención

Un compuesto de formula

5



en la que R¹, R² y R³ son como se han definido antes, que
 10 son inhibidores de las enzimas protefna tirosina quinasas,
 como Janus Quinasa 3 y, como tales, son una terapia útil
 como agentes inmunosupresores para el trasplante de
 órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide,
 psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes,
 15 cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes
 del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn,
 enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades
 autoinmunes.



NOTA: SE RETIRA EL FOLIO
119, EXTRACTO PARA PUBLICA-
CION Y 115, PARTE FINAL
12X12.
202046.
24-X-2002.

Folios 117 y 118
tarjetas
a

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicación : 00098265 00000000

Folios: 119

Fecha (MM): 2000-12-20 10:37:20

Trámite : 002 PATENTES 2 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-98285
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0923
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren legibles y completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud no es claro en su presentación.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2021

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia