

COMPUESTOS 8-(AZETIDÍN-1-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIDINILO, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud internacional nº PCT/CN2016/098215, presentada el 6 de septiembre de 2016, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10 El campo de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, y subfórmulas de los mismos, que son inhibidores de una quinasa de Janus, tal como JAK1, así como a composiciones que contienen estos compuestos, y a métodos de utilización, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, el diagnóstico o tratamiento de pacientes que sufren de una condición sensible a la inhibición de una quinasa JAK.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las rutas de citoquinas median en un amplio abanico de funciones biológicas, incluyendo muchos aspectos de inflamación e inmunidad. Las quinasas de Janus (JAK), incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, son proteínas quinasa citoplasmáticas que se asocian a receptores de citoquina de tipo I y de tipo II y regulan la transducción de las
20 señales de citoquina. El acoplamiento de citoquinas con receptores afines induce la activación de quinasas JAK asociadas a receptor y ello conduce a la fosforilación de tirosinas mediadas por JAK de transductores de señales y en última instancia a la activación transcripcional de grupos génicos específicos (Schindler et al., J. Biol. Chem. 282: 20059-63, 2007). JAK1, JAK2 y TYK2 muestran patrones amplios de expresión
25 génica, mientras que la expresión de JAK3 se encuentra limitada a los leucocitos. Los receptores de citoquina son típicamente funcionales como heterodímeros y, como resultado, más de un tipo de quinasa JAK se encuentra habitualmente asociado a complejos de receptores de citoquina. Las quinasas JAK específicas asociadas a diferentes complejos de receptores de citoquina se han determinado en muchos casos mediante estudios

genéticos y se han corroborado mediante otra evidencia experimental. Los beneficios terapéuticos ejemplares de la inhibición de los enzimas JAK se comentan en, por ejemplo, la solicitud de patente internacional nº WO 2013/014567.

5 JAK1 fue identificada inicialmente en un cribado de nuevas quinasas (Wilks A.F., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607, 1989). Los estudios genéticos y bioquímicos han demostrado que JAK1 se encuentra funcional y físicamente asociada al interferón de tipo I (p.ej., IFN α), al interferón de tipo II (p.ej., IFN γ) y a complejos de receptores de citoquina IL-2 e IL-6 (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Levy et al., 10 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (supl.): S121-S131). Los ratones con inactivación de JAK1 mueren perinatalmente debido a defectos en la señalización del receptor LIF (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; O'Shea et al., Cell, 109 (supl.): S121-S131, 2002). La caracterización de tejidos derivados de ratones con inactivación de JAK1 demuestra las funciones críticas de esta quinasa en las rutas de IFN, 15 IL-10, IL-2/IL-4 e IL-6. Un anticuerpo monoclonal humanizado con diana en la ruta de IL-6 (Tocilizumab) ha sido aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a severa (Scheinecker et al., Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274, 2009).

20 Las células T CD4 desempeñan un papel importante en la patogénesis del asma mediante la producción de citoquinas TH2 dentro del pulmón, incluyendo IL-4, IL-9 e IL-13 (Cohn et al., Annu. Rev. Immunol. 22:789-815, 2004). IL-4 e IL-13 inducen una producción incrementada de moco, la localización de eosinófilos en el pulmón y la producción incrementada de IgE (Kasaian et al., Biochem. Pharmacol. 76(2): 147-155, 25 2008). IL-9 conduce a la activación de mastocitos, que exacerba los síntomas del asma (Kearley et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med., 183(7):865-875, 2011). La cadena de IL-4R α activa JAK1 y se une a IL-4 o IL-13 en combinación con la cadena gamma común o la cadena IL-13R α 1, respectivamente (Pernis et al., J. Clin. Invest. 109(10):1279-1283, 2002). La cadena gamma común también puede combinarse con IL-9R α para unirse a IL-9 30 y a IL-9R α también activa JAK1 (Demoulin et al., Mol. Cell Biol. 16(9):4710-4716, 1996). Aunque la cadena gamma común activa JAK3, se ha demostrado que JAK1 es dominante sobre JAK3 y que la inhibición de JAK1 resulta suficiente para inactivar la señalización a través de la cadena gamma común a pesar de la actividad de JAK3 (Haan et

al., *Chem. Biol.* 18(3):314-323, 2011). La inhibición de la señalización de IL-4, IL-13 e IL-9 mediante el bloqueo de la ruta de señalización de JAK/STAT puede aliviar los síntomas asmáticos en modelos de inflamación pulmonar preclínica (Matthew et al., *J. Exp. Med.* 193(9): 1087-1096, 2001; Kudlacz et al., *Eur. J. Pharmacol.* 582(1-3): 154-161, 2008).

Los estudios bioquímicos y genéticos han demostrado una asociación entre JAK2 y familias de receptores de citoquina de cadena sencilla (p.ej., EPO), IL-3 e interferón-gamma (Kisseleva et al., 2002, *Gene* 285:1-24; Levy et al., 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:651-662; O'Shea et al., 2002, *Cell*, 109 (supl.): S121-S131). En coherencia con ello, los ratones con inactivación de JAK2 mueren de anemia (O'Shea et al., *Cell*, 109 (supl.): S121-S131, 2002). Las mutaciones activadoras de quinasa en JAK2 (p.ej., JAK2 V617F) están asociadas a trastornos mieloproliferativos en el ser humano.

JAK3 se encuentra exclusivamente asociada a la cadena gamma común de receptor de citoquina que se encuentra presente en los complejos de receptores de citoquina IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK3 resulta crítico para el desarrollo y proliferación de las células linfoides y las mutaciones en JAK3 resulta en inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por sus siglas en inglés) (O'Shea et al., *Cell*, 109 (supl.): S121-S131, 2002). Basándose en su papel en la regulación de linfocitos, JAK3 y rutas mediadas por JAK3 han sido la diana de indicaciones de inmunosupresión (p.ej., el rechazo del trasplante y la artritis reumatoide) (Baslund et al., *Arthritis & Rheumatism* 52:2686-2692, 2005; Changelian et al., *Science* 302: 875-878, 2003).

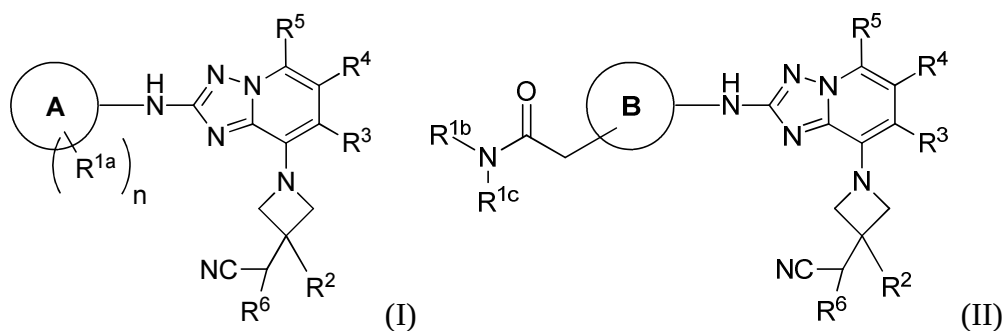
TYK2 está asociada a interferón de tipo I (p.ej., IFNalfa), y a los complejos de receptores de citoquina IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23 (Kisseleva et al., *Gene* 285:1-24, 2002; Watford, W.T. y O'Shea, J.J., *Immunity* 25:695-697, 2006). En coherencia con ello, las células primarias derivadas de un ser humano con deficiencia en TYK2 son defectivas en señalización de interferón de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Un anticuerpo monoclonal totalmente humano con diana en la subunidad p40 compartida de las citoquinas IL-12 e IL-23 (Ustekinumab) ha sido aprobado recientemente por la Comisión Europea para el tratamiento de la soriasis de placas moderada a grave (Krueger et al., *N. Engl. J. Med.* 356:580-92, 2007; Reich et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 8:355-356, 2009). Además, un anticuerpo con diana en las rutas de IL-12 e IL-23 se sometió a ensayos clínicos para el

tratamiento de la enfermedad de Crohn (Mannon et al., N. Engl. J. Med. 351:2069-79, 2004).

Existe una necesidad en la técnica de tratamientos adicionales o alternativos de condiciones mediadas por quinasas JAK, tales como los descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

En la presente memoria se proporcionan compuestos inhibidores de quinasas JAK. Por consiguiente, un aspecto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II):



o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, en el que:

el anillo A es fenilo, piridinilo, pirazolilo o isoquinolinilo,

el anillo B es fenilo o heteroarilo de 5-6 elementos,

n es 0, 1 ó 2,

R² se selecciona de:

- (i) -(alquilenos C₀-C₆)-R^c,
- (ii) -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH o CN) o
- (iii) -C(O)-(azetidino sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆),

R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CF₃, F y Cl,

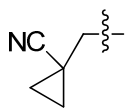
R⁶ es H o alquilo C₁-C₃,

R^{1a} independientemente en cada aparición es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN o OH, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 10

elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos o -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆),

R^{1b} y R^{1c} juntos forman un heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN, OH o alcoxi C₁-C₆, -(alquilenos C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, -C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)O-(alquilo C₁-C₆) o -(alquilenos C₀-C₆)-C(O)-NR^aR^b) o -(alquilenos C₀-C₆)-NR^aR^b,

R^a y R^b se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN o alcoxi C₁-C₆, -C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 10 elementos), -(alquilenos C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆), -(alquilenos C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos) y



R^c es cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos, fenilo o heteroarilo de 5-6 elementos, en el que R^c se sustituye opcionalmente con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₆ o tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, tioalquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, -(alquilenos C₀-C₆)-NR^aR^b, -(alquilenos C₀-C₆)-cicloalquilo de 3 a 7 elementos, -(alquilenos C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆), -(alquilenos C₀-C₆)-(fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆) o -(alquilenos C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆).

Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, en algunas realizaciones, la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco

o sal del mismo, en terapia, tal como en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. Se proporcionan además usos de un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como asma. Se proporciona además un método para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o condición sensible a la inhibición de la actividad de una quinasa de Janus en un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

“Halógeno” o “halo” se refiere a F, Cl, Br o I. Además, términos tales como “haloalquilo” pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo.

El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada, en el que el radical alquilo puede encontrarse sustituido opcionalmente. En un ejemplo, el radical alquilo presenta uno a dieciocho átomos de carbono (C₁-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquilo es C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, o C₁-C₃. Alquilo C₀ se refiere a un enlace. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-

CH(CH₃)C(CH₃)₃, 1-heptilo y 1-octilo. En algunas realizaciones, entre los sustituyentes para “alquilos sustituidos opcionalmente” se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclocopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, fenilo y heterocíclico de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede sustituirse opcionalmente, e incluye radicales con orientaciones “cis” y “trans”, o alternatively, orientaciones “E” y “Z”. En un ejemplo, el radical alquenilo presenta dos a dieciocho átomos (C₂-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquenilo es C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenilo o vinilo (-CH=CH₂), prop-1-enilo (-CH=CHCH₃), prop-2-enilo (-CH₂CH=CH₂), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo. En algunas realizaciones, entre los sustituyentes para “alquenos sustituidos opcionalmente” se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclocopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, fenilo y heterocíclico de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista.

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede encontrarse sustituido opcionalmente. En un ejemplo, el radical alquinilo presenta dos a dieciocho átomos (C₂-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquinilo es C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etinilo (-C≡CH), prop-1-inilo (-C≡CCH₃), prop-2-inilo

(propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo. En algunas realizaciones, entre los sustituyentes para “alquínulos sustituidos opcionalmente” se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , N_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, COOH , CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, fenilo y heterocíclico de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista.

El término “alquilenos” se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal, con dos centros de radical monovalente derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. En un ejemplo, el radical alquilenos divalente presenta uno a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{18}$). En otros ejemplos, el grupo alquilenos divalente es $\text{C}_0\text{-C}_6$, $\text{C}_0\text{-C}_5$, $\text{C}_0\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_5$, $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_3$. El grupo alquilenos C_0 se refiere a un enlace. Entre los grupos alquilenos ejemplares se incluyen metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 2,2-propilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-dimetilet-1,2-ilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y similares.

El término “alcoxi” se refiere a un radical monovalente lineal o ramificada representada por la fórmula $-\text{OR}$, en la que R es alquilo, tal como se define en la presente memoria.

El término “tialquilo” se refiere a un radical monovalente lineal o ramificada representado por la fórmula $-\text{SR}$, en la que R es alquilo, tal como se define en la presente memoria.

“Amino” se refiere a aminas primarias (es decir, $-\text{NH}_2$), secundarias (es decir, $-\text{NRH}$), terciarias (es decir, $-\text{NRR}$) y cuaternarias (es decir, $-\text{N}(+)\text{RRR}$), que se sustituyen opcionalmente, en las que cada R es igual o diferente y se seleccionan de alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en el que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y

heterociclilo son tal como se define en la presente memoria. Son aminas secundarias y terciarias particulares, alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina, en las que las partes alquilo y arilo pueden encontrarse sustituidas opcionalmente. Son aminas secundarias y terciarias particulares, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina. En algunas realizaciones, los grupos R de una amina cuaternaria son, cada una independientemente, grupos alquilo sustituidos opcionalmente.

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático carbocíclico, fusionado o no con uno o más grupos, que presenta el número de átomos de carbono indicado, o en el caso de que no se designe ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Un ejemplo incluye grupos arilo con 6 a 14 átomos de carbono. Otro ejemplo incluye grupos arilo con 6 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluye fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1H-indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo y similares (ver, p.ej., Lang’s Handbook of Chemistry (Dean, J.A., ed.), 13a ed., Tabla 7-2 [1985]). Un arilo particular es fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido se refiere a un grupo fenilo o a un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, por ejemplo 1 a 2, 1 a 3 o 1 a 4 sustituyentes, tales como seleccionados de los grupos especificados en la presente memoria (ver la definición “sustituido opcionalmente”), tal como F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, fenilo y heterocíclica pueden encontrarse sustituidas opcionalmente, tal como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista. Entre los ejemplos de la expresión “fenilo sustituido” se incluyen mono- o di(halofenilo, tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxi)fenilo, tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados de hidroxi protegido de los mismos y similares; un grupo nitrofenilo, tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquil)fenilo, tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo,

3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4- trifluorometilfenilo; un mono- o dicarboxifenilo o grupo (carboxi protegido)fenilo group, tal como 4-carboxifenilo, un grupo mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo, tal como 3-
 5 (hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un grupo mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo, tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido)fenilo; o un grupo mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo, tal como 3-(N-metilsulfonilamino))fenilo. Además, la expresión “fenilo sustituido” representa grupos fenilo disustituídos, en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-
 10 metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, 2-cloro-5-difluorometoxi y similares, así como grupos fenilo trisustituídos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenil sulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituídos en los que los sustituyentes son diferentes,
 15 tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino. En algunas realizaciones, un sustituyente de un arilo, tal como fenilo, comprende una amida. Por ejemplo, un sustituyente arilo (p.ej., fenilo) puede ser $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, en el que R' y R'' se refieren, cada uno independientemente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ no sustituido; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido;
 20 heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; arilo C₆-C₁₀ no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R''; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que
 25 contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituidos con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆
 30 no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; o R' y R'' pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo anillo hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, en el que el grupo cicloalquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo presenta 3 a 12 átomos de carbono (C_3 - C_{12}).

5 En otros ejemplos, cicloalquilo es C_3 - C_8 , C_3 - C_{10} o C_5 - C_{10} . En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como monociclo, es C_3 - C_8 , C_3 - C_6 o C_5 - C_6 . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como biciclo, es C_7 - C_{12} . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como sistema espiro, es C_5 - C_{12} . Entre los ejemplos de cicloalquilo monocíclico se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo,

10 ciclohexilo, perdeuteriociclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Entre las estructuras ejemplares de cicloalquilos bicíclicos con 7 a 12 átomos anulares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sistemas de anillos [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Entre los cicloalquilos bicíclicos puenteados ejemplares se incluyen,

15 aunque sin limitarse a ellos, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de espiro cicloalquilo se incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano. En algunas realizaciones, entre los sustituyentes para “cicloalquilos sustituidos opcionalmente” se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN,

20 NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO_2 , fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, arilo y heterocíclico de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes

25 seleccionados de esta misma lista. En algunas realizaciones, un sustituyente de un cicloalquilo comprende una amida. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede ser $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, en el que R' y R'' se refieren, cada uno independientemente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C_1 - C_6 no sustituido; alquilo C_1 - C_6 sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C_1 - C_6 no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 no sustituido, oxo o

30 $NR'R''$; heteroalquilo C_1 - C_6 no sustituido; heteroalquilo C_1 - C_6 sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C_1 - C_6 no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 no sustituido, oxo o $NR'R''$; arilo C_6 - C_{10} no sustituido; arilo C_6 - C_{10} sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C_1 - C_6 no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 no sustituido, o $NR'R''$; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o

heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituidos con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; o R' y R" pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R".

10

El término "guanidino" o "guanidinilo" se refiere al grupo -NH-C(NH)-NHR en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son tal como se definen en la presente memoria. Una guanidina particular es el grupo -NH-C(NH)-NH₂.

15

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo" o "heterociclo" se utilizan intercambiabilmente y se refiere a cualquier sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o espiro, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático (p.ej., heterocicloalquilo) con 3 a 20 átomos anulares, en el que los átomos anulares son de carbono, y por lo menos un átomo en el anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. En el caso de que cualquier átomo anular de un sistema cíclico sea un heteroátomo, ese sistema es un heterociclo, con independencia del punto de unión del sistema cíclico al resto de la molécula. En un ejemplo, heterociclilo incluye 3 a 11 átomos anulares ("elementos") e incluye monociclos, biciclos, triciclos y sistemas de anillos espiro, en los que los átomos anulares son de carbono, donde por lo menos un átomo en el anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. En un ejemplo, heterociclilo incluye 1 a 4 heteroátomos. En un ejemplo, heterociclilo incluye 1 a 3 heteroátomos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 3 a 7 elementos con 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 elementos con 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 3 elementos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 elementos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 5-6 elementos, p.ej., heteroarilo de 5-6

30

elementos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye heterocicloalquilos de 3 a 11 elementos, tal como heterociclolaquilos de 4 a 11 elementos. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo incluye por lo menos un nitrógeno. En un ejemplo, el grupo heterociclilo incluye 0 a 3 dobles enlaces. Cualesquiera heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden opcionalmente oxidarse (p.ej., NO, SO, SO₂), y puede cuaternizarse opcionalmente cualquier heteroátomo de nitrógeno (p.ej., [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Son heterociclos ejemplares: oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, dihidrotienilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, morpholinilo, tiomorpholinilo, 1,1-dioxo-tiomorpholinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, hexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiazinanilo, tioxanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahydro[2H]indazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolilo, 1,6-dihidroimidazol[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinilo, tiazinilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidín-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidiniloimidazolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaspiro[3.5]nonanilo, azaspiro[2.5]octanilo, azaspiro[4.5]decanilo, 1-azaspiro[4.5]decán-2-ilo, azaspiro[5.5]undecanilo, tetrahydroindolilo, octahydroindolilo, tetrahydroisoindolilo, tetrahydroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo. Son ejemplos de heterociclos de 5 elementos que contienen un átomo de azufre u oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno son: tiazolilo, incluyendo tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, incluyendo 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo oxazol-2-ilo y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Entre los heterociclos anulares de 5 elementos ejemplares que contienen 2 a 4 átomos de nitrógeno se incluyen

imidazolilo, tales como imidazol-2-ilo; triazolilo, tales como 1,3,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y tetrazolilo, tal como 1H-tetrazol-5-ilo. Son heterociclos de 5 elementos benzo-fusionados ejemplares, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Son heterociclos de 6 elementos ejemplares que contienen uno a tres

5 átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y pirid-4-ilo; pirimidilo, tal como pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, tal como 1,3,4-triazín-2-ilo y 1,3,5-triazín-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazín-3-ilo y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazín-2-ilo son otros

10 grupos heterociclo ejemplares. Los heterociclos pueden encontrarse sustituidos opcionalmente. Por ejemplo, entre los sustituyentes de "heterociclos sustituidos opcionalmente" se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, oxo, trifluorometilo, difluorometilo,

15 sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, arilo y heterocíclico de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista. En algunas realizaciones, un sustituyente de un grupo heterocíclico, tal como un heteroarilo o heterocicloalquilo, comprende una amida. Por

20 ejemplo, un sustituyente heterocíclico (p.ej., heteroarilo o heterocicloalquilo) puede ser -(CH₂)₀₋₄CONR'R'', en el que R' y R'' se refieren, cada uno independientemente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ no sustituido; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido; heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,

25 OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; arilo C₆-C₁₀ no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R''; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de

30 O, N y S); y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituidos con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; o R' y R'' pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o

7 elementos, en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R".

5 El término "heteroarilo" se refiere a cualquier sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que por lo menos un anillo es un anillo aromático de 5 o 6 elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una realización ejemplar, por lo menos un heteroátomo es de nitrógeno. Ver, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13a ed., Tabla 7-2 [1985]. Incluido en la

10 definición se encuentran cualesquiera grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heteroarilo anteriormente indicados se fusionan con un anillo arilo, en el que el anillo arilo o el anillo heteroarilo se une al resto de la molécula. En una realización, heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de 5-6 elementos en los que uno o más átomos anulares es nitrógeno, azufre u oxígeno. Entre los grupos heteroarilo ejemplares se

15 incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo y purinilo, así como derivados benzo-fusionados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo,

20 benzoimidazolilo e indolilo. Los grupos heteroarilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente. En algunas realizaciones, entre los sustituyentes para "heteroarilos sustituidos opcionalmente" se incluyen uno a cuatro casos de F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclocopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometilo,

25 difluorometilo, sulfonilamino, metanosulfonilamino, SO, SO₂, fenilo, piperidinilo, piperizinilo y pirimidinilo, en los que las partes alquilo, fenilo y heterocíclica de los mismos pueden sustituirse opcionalmente, tales como con uno a cuatro casos de sustituyentes seleccionados de esta misma lista. En algunas realizaciones, un sustituyente de un heteroarilo comprende una amida. Por ejemplo, un sustituyente heteroarilo puede

30 ser -(CH₂)₀₋₄CONR'R", en el que R' y R" se refieren, cada uno independientemente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno; alquilo C₁-C₆ no sustituido; alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido; heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R";

arilo C₆-C₁₀ no sustituido; arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituidos con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; o R' y R" pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R".

En realizaciones particulares, un grupo heterociclilo se encuentra unido a un átomo de carbono del grupo heterociclilo. A título de ejemplo, entre los grupos heterociclilo unidos mediante carbonos se incluyen configuraciones de unión en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de un anillo piridina; en la posición 3, 4, 5 ó 6 de un anillo piridazina; en la posición 2, 4, 5 ó 6 de un anillo pirimidina; en la posición 2, 3, 5 ó 6 de un anillo pirazina; en la posición 2, 3, 4 ó 5 de un anillo furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4 ó 5 de un anillo oxazol, imidazol o tiazol; en la posición 3, 4 ó 5 de un anillo isoxazol, pirazol o isotiazol; en la posición 2 ó 3 de un anillo aziridina; en la posición 2, 3 ó 4 de un anillo azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de un anillo quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de un anillo isoquinolina.

En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo se encuentra unido a N. A título de ejemplo, los grupos heterociclo o heteroarilo unidos mediante nitrógeno se encuentran unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o insoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

El término “alcoxi” se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula -OR, en la que R es alquilo, tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y ciclopropoxi.

5

El término “acilo” se refiere a un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R, en la que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos acilo se incluyen alcanilo (p.ej., acetilo), aroilo (p.ej., benzoilo) y heteroarilo (p.ej., piridinoilo).

10

La expresión “sustituido opcionalmente” a menos que se indique lo contrario significa que un grupo puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más (p.ej., 0, 1, 2, 3, 4 o 5 o más, o cualquier intervalo derivable entre los mismos) de los sustituyentes indicados para ese grupo en el que dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo sustituido opcionalmente presenta 1 sustituyente. En otra realización, un grupo sustituido opcionalmente presenta 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo sustituido opcionalmente presenta 3 sustituyentes. En otra realización, un grupo sustituido opcionalmente presenta 4 sustituyentes. En otra realización, un grupo sustituido opcionalmente presenta 5 sustituyentes.

20

Sustituyentes opcionales para radicales alquilo, solos o como parte de otro sustituyente (p.ej., alcoxi), así como alquilenilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo, también cada uno solo o como parte de otro sustituyente, pueden ser una diversidad de grupos, tales como los indicados en la presente memoria, así como seleccionarse del grupo que consiste en halógeno, oxo; CN; NO; N₃; -OR'; perfluoroalcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; arilo C₆-C₁₀ no sustituido (p.ej., fenilo); arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o

30

heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)2NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -NR'''S(O)₂NR'R'', amidinilo, guanidinilo, -(CH₂)₁₋₄-OR', -(CH₂)₁₋₄-NR'R'', -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R', y -(CH₂)₁₋₄CONR'R'', o combinaciones de los mismos, en un número comprendido entre cero y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'' y R''', cada uno independientemente, se refieren a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R'', arilo C₆-C₁₀ no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R'', heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''. En el caso de que R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De manera similar, se modifican sustituyentes opcionales para los grupos arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, se seleccionan sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo del grupo que consiste en halógeno, CN, NO, N₃; -OR'; perfluoro-alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''; arilo C₆-C₁₀ no

sustituido (p.ej., fenilo); arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R"; heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S); heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R", -NR'R", -SR', -SiR'R'R'", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R", -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -NR'''S(O)₂NR'R", amidinilo, guanidinilo, -(CH₂)₁₋₄-OR', -(CH₂)₁₋₄-NR'R", -(CH₂)₁₋₄-SR', -(CH₂)₁₋₄-SiR'R'R'", -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R', -(CH₂)₁₋₄-C(O)R', -(CH₂)₁₋₄-CO₂R' y -(CH₂)₁₋₄CONR'R", o combinaciones de los mismos, en un número comprendido entre cero y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'' y R''', cada uno independientemente, se refieren a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R"; heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R", arilo C₆-C₁₀ no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, o NR'R", heterociclilo de 3 a 11 elementos no sustituido (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S), y heterociclilo de 3 a 11 elementos (p.ej., heteroarilo de 5-6 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S o heterocicloalquilo de 4 a 11 elementos que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S) sustituido con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R". En el caso de que R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos en el que un átomo anular se sustituye opcionalmente con N, O o S y en el que el anillo se encuentra sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, oxo o NR'R''. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

El término “oxo” se refiere a =O o (=O)₂.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una línea ondulada “~” que intersecta un enlace en una estructura química indica el punto de unión del átomo al que se encuentra conectado el enlace en la estructura química al resto de la molécula, o al resto de un fragmento de una molécula. En algunas realizaciones, una flecha junto con un asterisco se utiliza del modo en que se utiliza una línea ondulada, para indicar un punto de enlace.

En determinadas realizaciones, los grupos divalentes se describen genéricamente sin configuraciones de enlace específicas. Se entiende que la descripción genérica pretende incluir ambas configuraciones de enlace, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, en el grupo R¹-R²-R³, si el grupo R² se describe como -CH₂C(O)-, se entiende que este grupo puede unirse como R¹-CH₂C(O)-R³, y como R¹-C(O)CH₂-R³, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o de otro modo no deseada al administrarlas en un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según resulte apropiado.

Los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en forma de una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. La expresión “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen las eficacia y propiedades biológicas de las bases libres y que no resultan indeseables biológicamente o de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y clases sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido

embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Entre las “sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” se incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales de adición de base particulares son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Entre las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Entre las bases no tóxicas orgánicas particulares se incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

En algunas realizaciones, se selecciona una sal de un hidrocloreuro, hidrobromuro, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, palmitato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, furoato (p.ej., 2-furoato o 3-furoato), napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilensulfonato, 2-naftalenosulfonato, 2,5-diclorobencenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, cinamato, benzoato, adipato, esilato, malonato, mesitilato (2-mesitilensulfonato), napsilato (2-naftalenosulfonato), camsilato (canfor-10-sulfonato, por ejemplo sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico), glutamato, glutarato, hipurato (2-(benzoilamino)acetato), orotato, xilato (p-xileno-2-sulfonato) y pamoico (2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxilato).

Una formulación “estéril” es aséptico o se encuentra libre de cualquier microorganismo vivo o sus esporas.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que presentan una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Entre los estereoisómeros se incluyen diastereómeros, enantiómeros, confórmers y similares.

5

El término "quiral" se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no-superponibilidad de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja imagen especular.

10

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros presentan diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como la electroforesis y la cromatografía, tal como la HPLC.

15

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles.

20

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria generalmente siguen S. P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para referirse a la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, o (+) y (-), se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, en donde (-) o l se refiere a que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto en que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, lo que puede ocurrir en el caso de que no se haya

25

30

producido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

5 El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se
10 incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de
15 la presente invención. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, se pretende que todas las formas físicas se encuentren comprendidas dentro del alcance de la presente invención. El término "hidrato" se refiere
20 al complejo en el que la molécula de solvente es de agua.

Un "metabolito" se refiere a un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación,
25 esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabolitos típicamente se identifican mediante la preparación de un isótopo marcado radioactivamente (p.ej. ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrado en una dosis detectable (por ejemplo superior a aproximadamente 0,5 mg/kg)
30 en un animal, tal como una rata, un ratón, un cobaya, un mono o en el ser humano, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (típicamente entre aproximadamente 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de muestras de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fáciles de aislar ya que se encuentran marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos

capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo mediante análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que en estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por el experto en la materia. Los productos metabolitos, con la condición de que no se encuentren *in vivo*, resultan útiles en ensayos diagnósticos para la administración terapéutica de los compuestos de la invención.

La expresión “grupo protector de amino” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un derivado de los grupos utilizados comúnmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Entre los ejemplos de dichos grupos protectores se incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, e iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Son grupos protectores de amino particulares, Pmb (p-metoxibencilo), Boc (terc-butiloxycarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Se proporcionan ejemplos adicionales de estos grupos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protecting Groups in Organic Synthesis, 3a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión “amino protegido” se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriormente indicados.

La expresión “grupo protector de carboxi” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a aquellos grupos que son estables frente a las condiciones de una o más reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula, que pueden eliminarse en el punto apropiado sin romper el resto de la molécula, proporcionando el grupo carboxi no protegido. Entre los ejemplos de grupos protectores de carboxi se incluyen grupos éster y grupos heterociclilo. Pueden utilizarse derivados éster del grupo ácido carboxílico para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Entre los ejemplos de dichos grupos éster se incluyen arilalquilo sustituido, incluyendo bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilenedioxibencilo, benzhidrido, 4,4'-dimetoxibenzhidrido, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrido, alquilo o alquilésteres sustituidos, tales como metilo, etilo, t-butilalilo o t-amilo, trifenilometilo (tritilo), 4-metoxitritilo, 4,4'-

dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-feniloprop-2-ilo, tioésteres, tales como t-butil tioéster, silil ésteres, tales como trimetilsililo, ésteres de t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y fracciones similares. Otro ejemplo de grupos protectores de carboxi son los grupos heterociclilo, tales como 1,3-oxazolinilo. Se proporcionan ejemplos adicionales de estos grupos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi anteriormente indicados.

10

La expresión "grupo protector de hidroxilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un derivado del grupo hidroxilo utilizado comúnmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Entre los ejemplos de dichos grupos protectores se incluyen los grupos tetrahidropiraniolilo, benzoilo, acetoxi, carbamoililo, bencilo y éteres silílicos (p.ej., TBS, TBDPS). Se proporcionan ejemplos adicionales de estos grupos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los grupos protectores de hidroxilo anteriormente indicados.

20

Un "sujeto", "individuo" o "paciente" es un vertebrado. En determinadas realizaciones, el vertebrado es un mamífero. Entre los mamíferos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, animales de granja (tales como vacas), animales de competición, animales de compañía (tales como cobayas, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En determinadas realizaciones un mamífero es un ser humano. En realizaciones que comprenden la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, en un paciente, el paciente típicamente necesita del mismo.

30

La expresión "quinasa de Janus" se refiere a las proteína-quinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, una quinasa de Janus puede definirse adicionalmente como una de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En cualquier realización, cualquiera de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 pueden excluirse específicamente como

quinasa de Janus. En algunas realizaciones, una quinasa de Janus es JAK1. En algunas realizaciones, una quinasa de Janus es una combinación de JAK1 y JAK2.

Los términos “inhibir” y “reducir” o cualquier variación de estos términos, incluyen cualquier reducción medible o inhibición completa para conseguir un resultado deseado. Por ejemplo, puede producirse una reducción de aproximadamente, de como máximo aproximadamente, o de por lo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, o cualquier intervalo derivable entre ellos, de la actividad (p.ej., de la actividad de JAK1) en comparación con la normal.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo es selectivo para la inhibición de JAK1 respecto a JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) es selectivo para la inhibición de JAK1 respecto a JAK2, JAK3 o TYK2, o cualquier combinación de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo es selectivo para la inhibición de JAK1 y JAK2 respecto a JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo es selectivo para la inhibición de JAK1 respecto a JAK3. La expresión “selectivo para la inhibición” se refiere a que el compuesto es por lo menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más, o cualquier intervalo derivable entre dichos valores, mejor inhibidor de la actividad de una quinasa de Janus particular (p.ej., JAK1) en comparación con otra quinasa de Janus particular (p.ej., JAK1), o es por lo menos 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 250 o 500 veces mejor inhibidor de una quinasa de Janus particular (p.ej., JAK1) en comparación con la actividad de otra quinasa de Janus particular (p.ej., JAK1).

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, o (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, y opcionalmente (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno

particular descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir o aliviar los síntomas de una enfermedad autoinmunológica o inflamatoria (p.ej., asma). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir significativamente la actividad o número de células B. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño del tumor, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de las células de cáncer en órganos periféricos, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis de un tumor; inhibir, en cierto grado, el crecimiento del tumor, y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en la que el fármaco puede evitar el crecimiento de las células de cáncer existentes y/o eliminarlas, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR).

El término “tratamiento” (y variaciones gramaticales del mismo tales como “tratar” o “tratando”) se refiere a la intervención clínica en un intento para alterar el curso natural del individuo bajo tratamiento, y puede llevarse a cabo para la profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Entre los efectos deseables del tratamiento se incluyen evitar la incidencia o recurrencia de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la reducción de cualesquiera consecuencias patológicas directas o indirectas, la estabilización (es decir, el no agravamiento) del estado de enfermedad, la reducción de la velocidad de progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de enfermedad, la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento y la remisión o pronóstico mejorado. En algunas realizaciones, se utilizan compuestos de la invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), para retrasar el desarrollo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar la progresión de una enfermedad o trastorno. Entre los que requieren tratamiento se incluyen los que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos con tendencia a presentar la condición o trastorno (por ejemplo, mediante una mutación genética) o aquellos en los que debe prevenirse la condición o el trastorno.

La expresión “trastorno inflamatorio” se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daños en los tejidos del huésped, o pérdida de la función tisular. La expresión “trastorno inflamatorio” se refiere además a un estado patológico mediado por el flujo de entrada de leucocitos o la quimiotaxis de neutrófilos.

El término “inflamación” se refiere a una respuesta protectora localizada que es inducida por la lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido dañado. La inflamación está notablemente asociada al flujo de entrada de leucocitos o a la quimiotaxis de los neutrófilos. La inflamación puede resultar de la infección por organismos patogénicos y virus y de medios no infecciosos, tales como traumatismos o reperusión tras infarto de miocardio o ictus, respuestas inmunológicas a antígenos foráneos, y respuestas autoinmunológicas. Por consiguiente, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), comprenden trastornos asociados a reacciones del sistema de defensa específico, así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

La expresión “sistema de defensa específico” se refiere al componente del sistema inmunológico que reacciona a la presencia de antígenos específicos. Entre los ejemplos de inflamación que resultan de una respuesta del sistema de defensa específico se incluyen la respuesta clásica a antígenos foráneos, las enfermedades autoinmunológicas y las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado mediadas por células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejido y órganos trasplantados sólidos, p.ej., trasplantes de riñón y médula ósea, y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

La expresión “sistema de defensa no específico” se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que son incapaces de memoria inmunológica (p.ej., granulocitos y macrófagos). Entre los ejemplos de inflamación que resultan, por lo menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico se incluyen la inflamación asociada a condiciones tales como el síndrome del distrés respiratorio (agudo) adulto (SDRA) o síndromes de lesión orgánica múltiple, lesión por

reperusión, glomerulonefritis aguda, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, tales como el ictus; lesión térmica, enfermedad intestinal inflamatoria, síndromes asociados a transfusión de granulocitos y toxicidad inducida por citoquinas.

La expresión “enfermedad autoinmunológica” se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión de los tejidos está asociada a respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes corporales. Entre los ejemplos no limitativos de enfermedades autoinmunológicas se incluyen la artritis reumatoide, el lupus y la esclerosis múltiple.

La expresión “enfermedad alérgica” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualesquiera síntomas, daños tisulares o pérdida de función tisular resultantes de alergia. La expresión “enfermedad artrítica” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una diversidad de etiologías. El término “dermatitis” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. La expresión “rechazo del trasplante” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier reacción inmunológica dirigida contra tejido injertado, tal como órganos o células (p.ej., médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. Entre los métodos terapéuticos de la presente invención se incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados a la activación de células inflamatorias.

La expresión “activación de células inflamatorias” se refiere a la inducción por el estímulo (incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoïdes o aminos vasoactivas) o la expresión en la superficie celular de nuevos o un número incrementado de mediadores (incluyendo, aunque sin limitación, antígeno mayor de histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, aunque sin limitación,

monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). El experto en la materia
 5 puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

En algunas realizaciones, entre los trastornos inflamatorios que pueden tratarse según los métodos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, asma, rinitis (p.ej., rinitis alérgica), síndrome de las vías respiratorias alérgicas, dermatitis
 10 atópica, bronquitis, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis por contacto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Los términos “cáncer” y “canceroso”, “neoplasma” y “tumor” y términos relacionados se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se
 15 caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen carcinoma, blastoma, sarcoma, seminoma, glioblastoma, melanoma, leucemia y neoplasmas malignos mieloides o linfoides. Entre los ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células escamosas (p.ej., el cáncer de células escamosas epiteliales) y el cáncer de pulmón,
 20 incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (“CPCNP”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón. Entre otros cánceres se incluyen el de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, leucemia de células pilosas, de la cavidad bucal, faringe (oral), labio, lengua, boca, glándulas salivales, esofágico, laríngeo, hepatocelular, gástrico, estómago, gastrointestinal, intestino
 25 delgado, intestino grueso, pancreático, cervical, ovárico, de hígado, vejiga, hepatoma, mama, colon, rectal, colorrectal, genitourinario, paso biliar, tiroideo, papilar, hepático, endometrial, uterino, glándulas salivales, de riñón o renal, prostático, testicular, vulvar, peritoneal, anal, peneano, óseo, mieloma múltiple, linfoma de células B, del sistema nervioso central, cerebro, cabeza y cuello, de Hodgkin y metástasis asociadas. Entre los
 30 ejemplos de trastornos neoplásicos se incluyen trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, tales como mielofibrosis primaria y leucemia mielógena crónica (LMC).

Un “agente quimioterapéutico” es un agente útil en el tratamiento de un trastorno dado, por ejemplo, el cáncer o los trastornos inflamatorios. Se conocen bien en la técnica ejemplos de agentes quimioterapéuticos y entre los ejemplos se incluyen los dados a conocer en la solicitud publicada de patente US nº 2010/0048557, incorporada en la presente memoria como referencia. Adicionalmente, entre los agentes quimioterapéuticos se incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos, así como combinaciones de dos o más de ellos.

La expresión “impresos dentro del paquete” se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

Las expresiones “uno o más compuestos de la presente invención” y “uno o más compuestos de la presente invención” y similares, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de fórmula (I) o (II), y estereoisómeros (incluyendo atropisómeros), isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. En algunas realizaciones, se encuentran excluidos solvatos, metabolitos, isótopos o profármacos, o cualquier combinación de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Entre los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Los compuestos marcados isotópicamente (p.ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden resultar útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto o sustrato. Los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono 14 (es decir, ^{14}C) resultan particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad

metabólica (p.ej., una semivida *in vivo* incrementada o necesidades de dosis menores). En algunas realizaciones, en compuestos de fórmula (I) o (II), uno o más átomos de hidrógeno son sustituidos por ^2H o ^3H , o uno o más átomos de carbono son sustituidos por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F resultan útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar el nivel de ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos análogos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos descritos en la presente memoria, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Se encuentra específicamente contemplado que cualquier limitación comentada con respecto a una realización de la invención pueda aplicarse a cualquier otra realización de la invención. Además, puede utilizarse cualquier compuesto o composición de la invención en cualquier método de la invención, y puede utilizarse cualquier método de la invención para producir o utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.

La utilización del término “o” se utiliza para referirse a “y/o” a menos que se indique explícitamente para referirse a alternativas únicamente o a que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la exposición utiliza una definición que se refiere únicamente a alternativas e “y/o”.

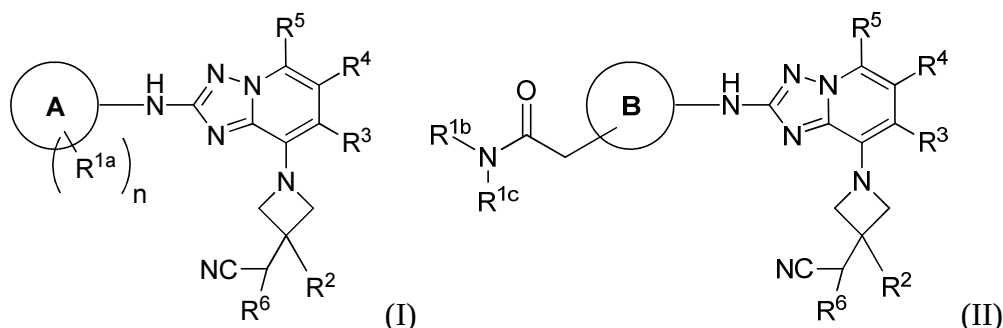
A lo largo de la presente solicitud, el término “aproximadamente” se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se está utilizando para determinar el valor.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “un” o “una” se refiere a uno o más, a menos que se indique claramente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente memoria, “otro” se refiere a por lo menos un segundo o más.

Los títulos utilizados en la presente memoria sólo pretenden tener fines de organización.

Inhibidores de quinasas de Janus

Por consiguiente, un aspecto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II):



5 o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, en el que:

el anillo A es fenilo, piridinilo, pirazolilo o isoquinolinilo;

el anillo B es fenilo o heteroarilo de 5-6 elementos;

n es 0, 1 ó 2,

R² se selecciona de:

10

(i) -(alquileo C₀-C₆)-R^c,

(ii) -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH o CN) o

(iii) -C(O)-(azetidino sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆),

15

R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CF₃, F y Cl,

R⁶ es H o alquilo C₁-C₃,

R^{1a} independientemente en cada aparición es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN o OH, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos o -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆);

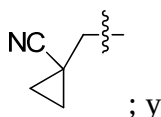
20

R^{1b} y R^{1c} juntos forman un heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN, OH o alcoxi C₁-C₆, -(alquileo C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente

25

con alquilo C₁-C₆, -C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)O-(alquilo C₁-C₆) o -(alquilenos C₀-C₆)-C(O)-NR^aR^b) o -(alquilenos C₀-C₆)-NR^aR^b;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN o alcoxi C₁-C₆, -C(O)-(alquilenos C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 10 elementos), -(alquilenos C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆), -(alquilenos C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos) y



- 10 R^c es cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos, fenilo o heteroarilo de 5-6 elementos, en el que R^c se sustituye opcionalmente con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₆ o tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, tioalquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, -(alquilenos C₀-C₆)-NR^aR^b, -(alquilenos C₀-C₆)-cicloalquilo de 3 a 7 elementos, -(alquilenos C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆), -(alquilenos C₀-C₆)-(fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆) o -(alquilenos C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆).

20

En algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo. En algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo.

25

En algunas realizaciones, R² es -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH o CN) o -C(O)-(azetidínico sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, R² es -(alquilenos C₀-C₆)-R^c.

30

En algunas realizaciones, R^c es cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos o fenilo, en el que R^c se sustituye opcionalmente con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₆ o

tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, tioalquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, -(alquileo C₀-C₆)-NR^aR^b, -(alquileo C₀-C₆)-cicloalquilo de 3 a 7 elementos, -(alquileo C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆), -

5 (alquileo C₀-C₆)-(fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆) o -(alquileo C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆).

En algunas realizaciones, R^c es heteroarilo de 5-6 elementos sustituido

10 opcionalmente con halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alcoxi C₁-C₆ o tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, tioalquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, -(alquileo C₀-C₆)-NR^aR^b, -(alquileo C₀-C₆)-cicloalquilo de 3 a 7 elementos, -(alquileo C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 10

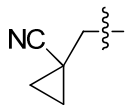
15 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆), -(alquileo C₀-C₆)-(fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆) o -(alquileo C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆).

20 En algunas realizaciones, en las que n es 0. En algunas realizaciones, n es 1 y R^{1a} es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN o OH, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos, heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos o -C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos

25 sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆); En algunas realizaciones, n es 1 y R^{1a} independientemente en cada aparición es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, CN o OH, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 10 elementos o heterocicloalquilo de 3 a 10 elementos.

30 En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃, y R^b es alquilo -C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, OH, CN o alcoxi C₁-C₆, -C(O)-(alquilén C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 10 elementos), -(alquilén C₀-C₆)-(heteroarilo de 5-6 elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆), -(alquilén C₀-C₆)-(heterocicloalquilo de 3 a 7

elementos sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 elementos) o



En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo, piridinilo o pirazolilo. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo. En algunas realizaciones, el anillo B es heteroarilo de 5-6 elementos. En algunas realizaciones, el anillo B es pirazolilo.

En algunas realizaciones, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, F y Cl. En algunas realizaciones, R³, R⁴ y R⁵ son, cada uno, hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, un compuesto se selecciona de la Tabla 1 o de los Ejemplos, o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo en terapia.

Se proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como el asma.

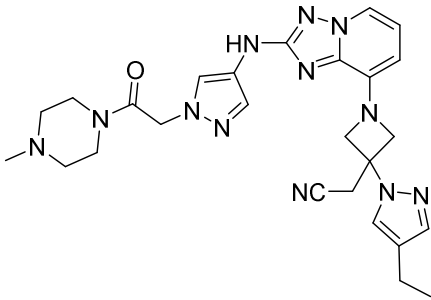
Se proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como el asma.

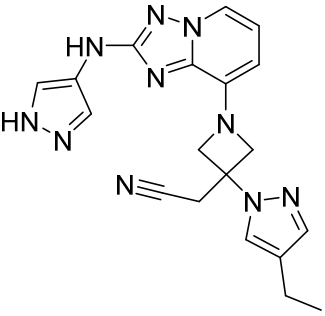
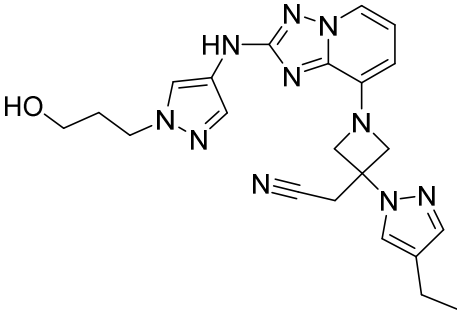
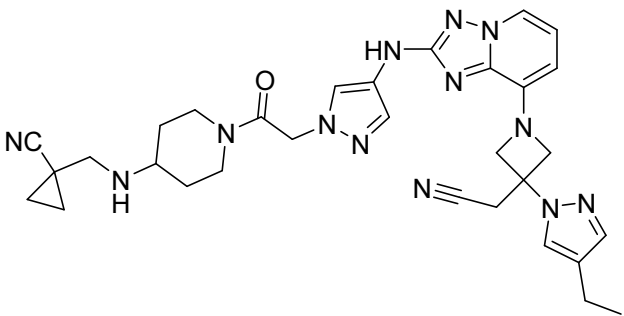
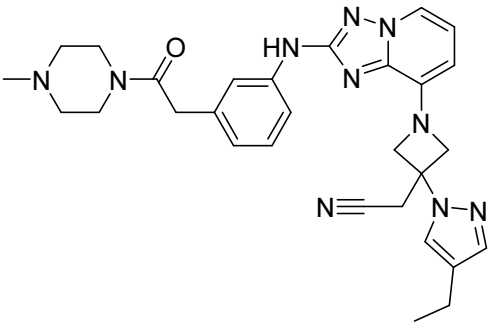
Se proporciona además un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos para la utilización en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como el asma.

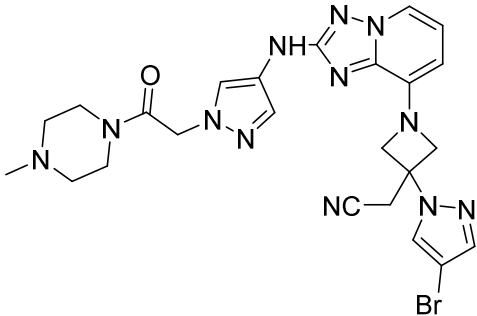
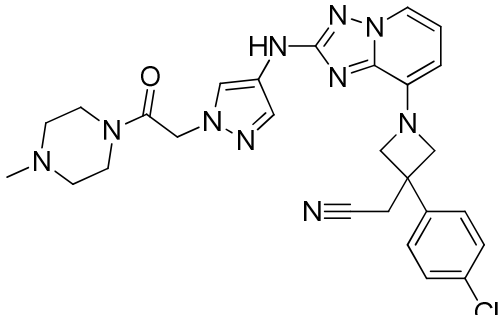
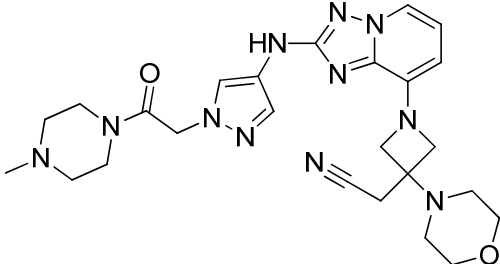
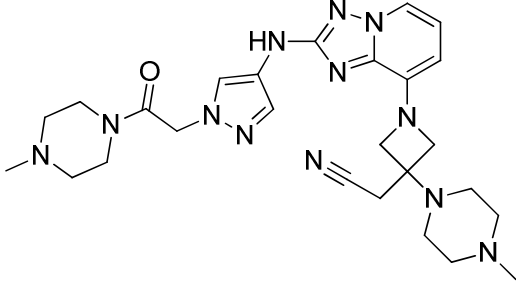
- 5 Se proporciona además un método para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o condición sensible a la inhibición de la actividad de una quinasa de Janus en un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es el
- 10 asma. En algunas realizaciones, la quinasa de Janus es JAK1. En algunas realizaciones, se administra un compuesto mediante inhalación.

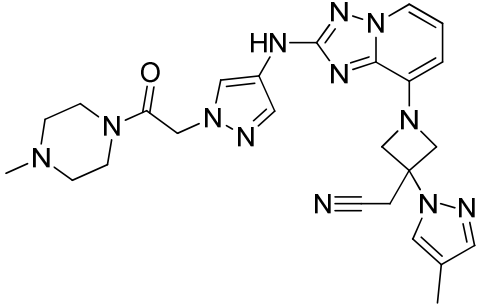
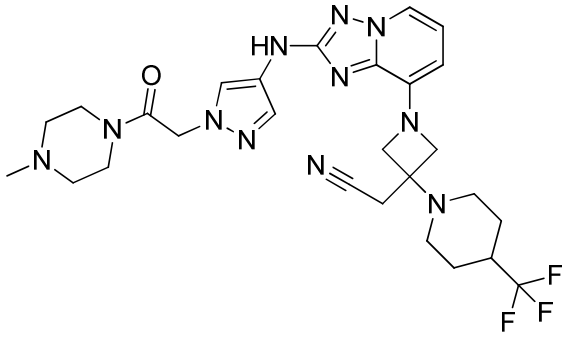
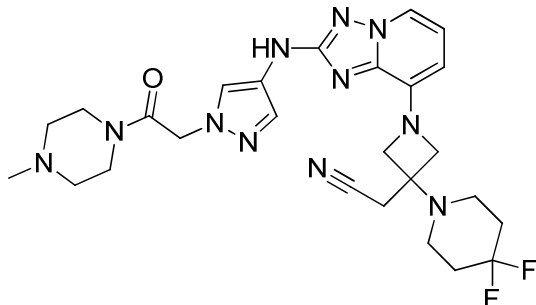
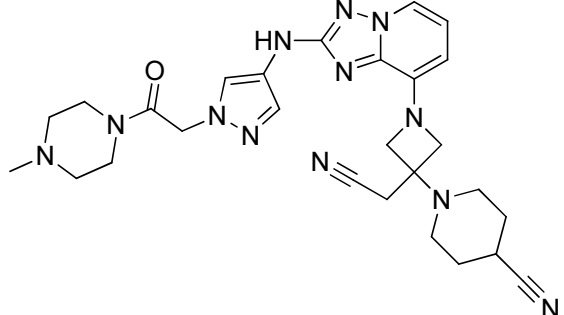
- Se proporciona además un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, o cualquier combinación
- 15 de los mismos.

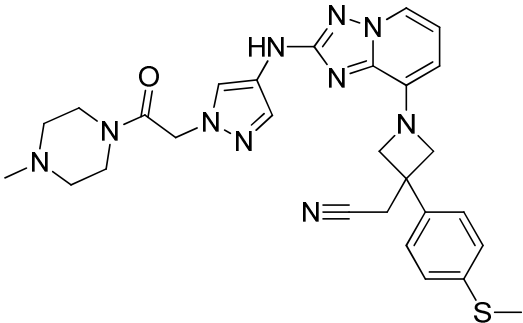
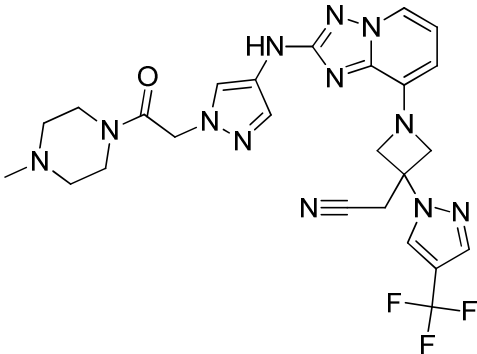
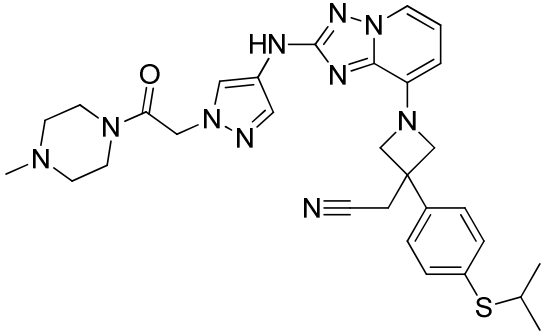
Tabla 1: compuestos ejemplares de la presente invención

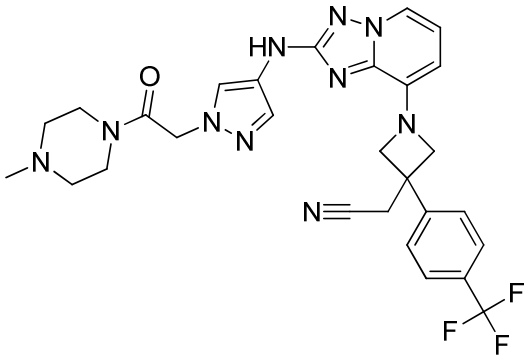
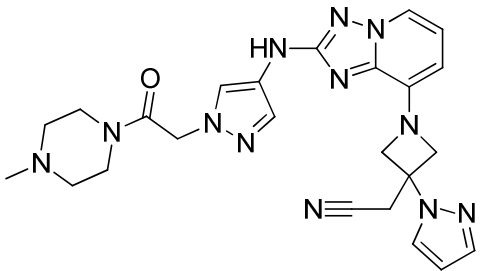
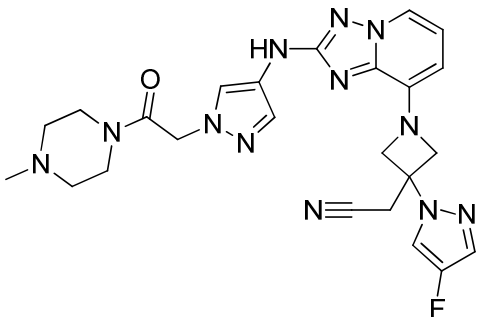
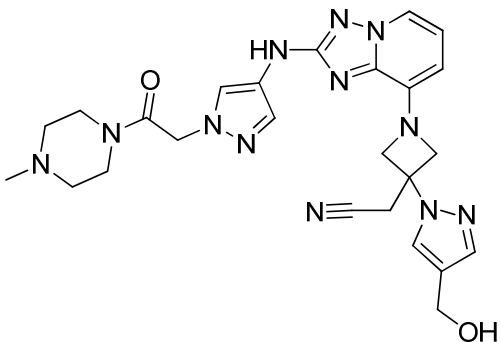
Ej.	Estructura	Nombre
1		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

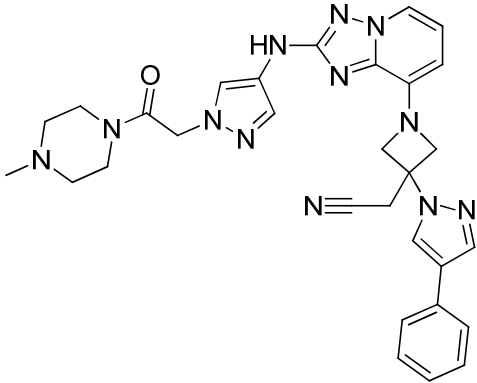
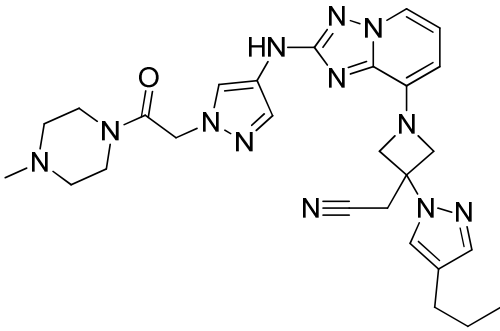
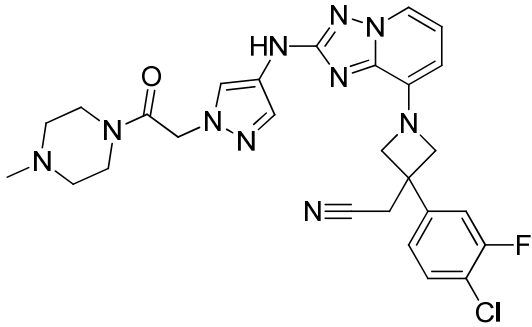
2		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
3		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-(3-hidroxipropil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
4		1-[[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]amino]metil]ciclopropanocarbonitrilo
5		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[3-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

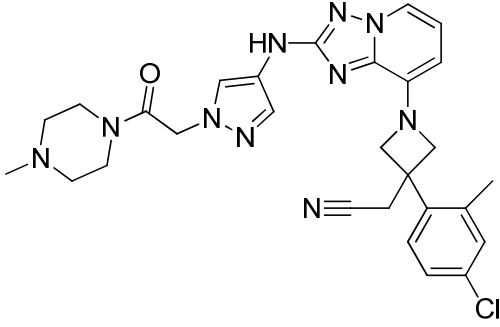
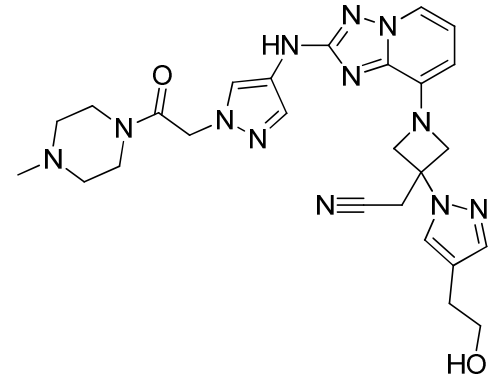
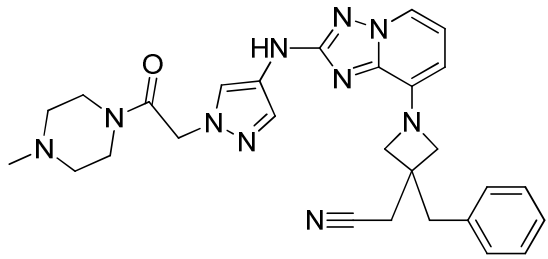
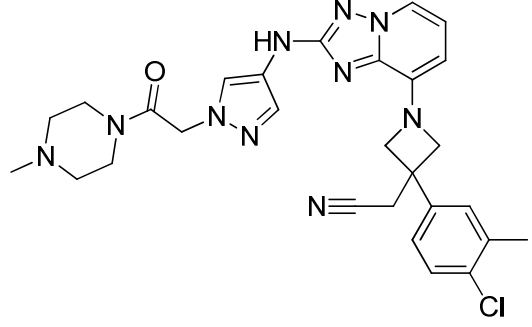
6		2-[3-(4-bromopirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
7		2-[3-(4-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
8		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-morfolino-azetidín-3-il]acetonitrilo
9		2-[3-(4-metilpiperazín-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

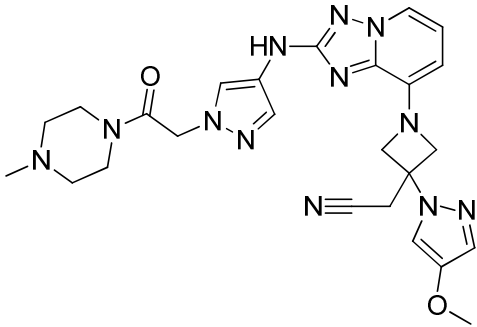
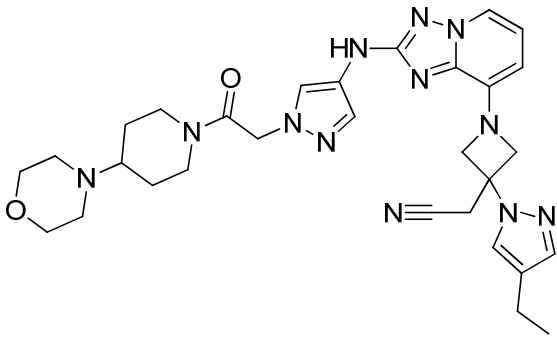
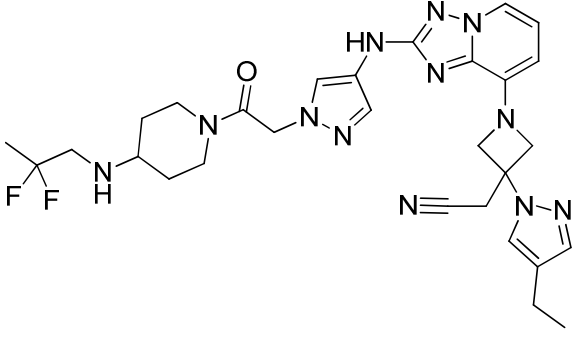
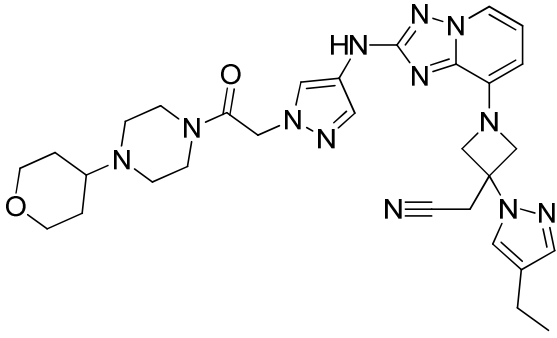
10		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-metilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
11		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]azetidín-3-il]acetonitrilo
12		2-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
13		1-[3-(cianometil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-

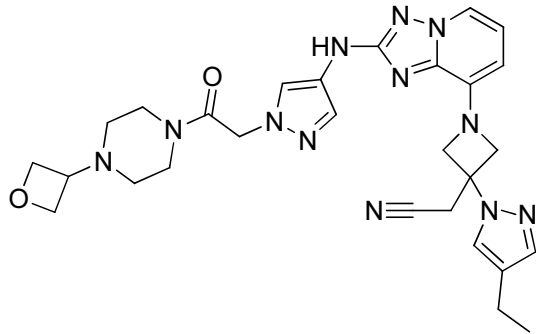
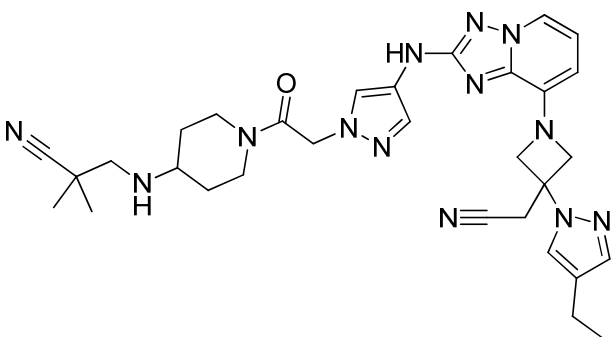
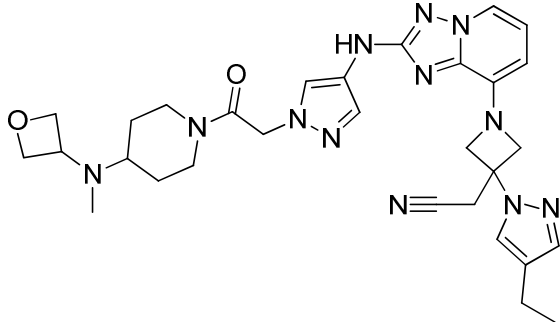
		il]piperidín-4-carbonitrilo
14		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-metilsulfanilfenil)azetidín-3-il]acetonitrilo
15		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
16		2-[3-(4-isopropilsulfanilfenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

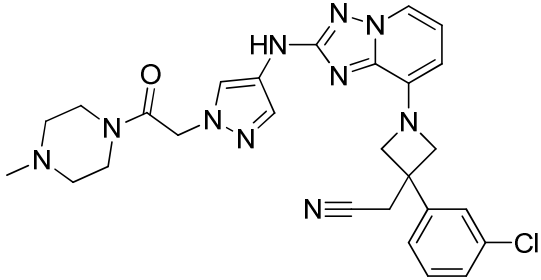
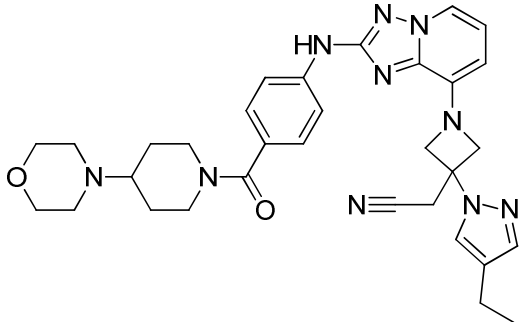
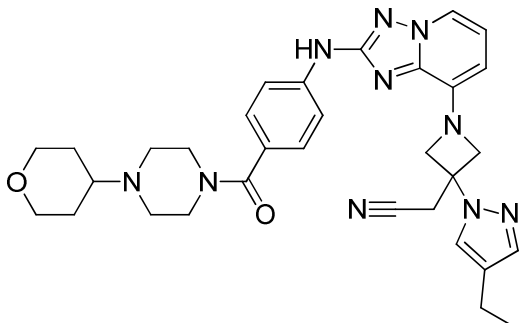
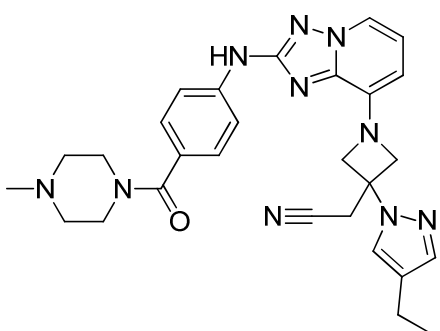
17		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]azetidín-3-il]acetonitrilo
18		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-pirazol-1-il-azetidín-3-il]acetonitrilo
19		2-[3-(4-fluoropirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
20		2-[3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-

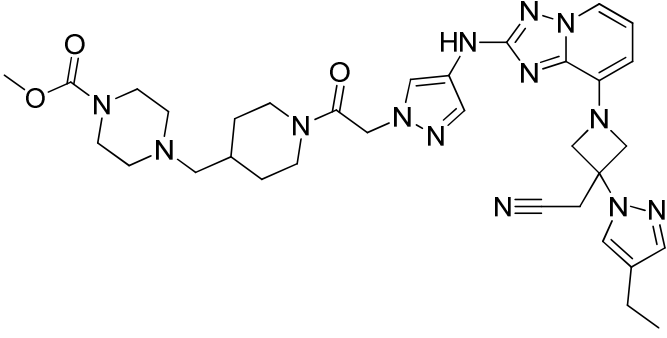
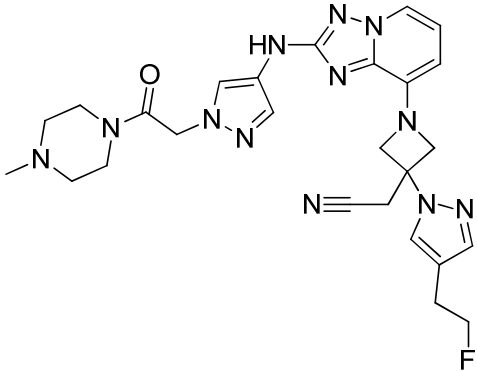
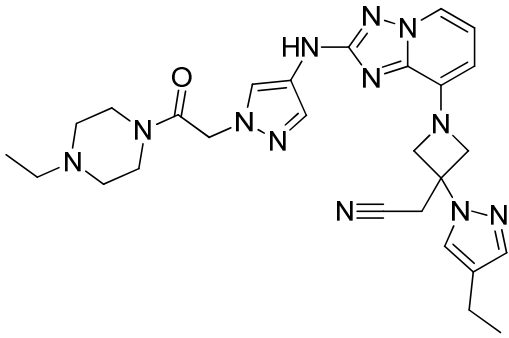
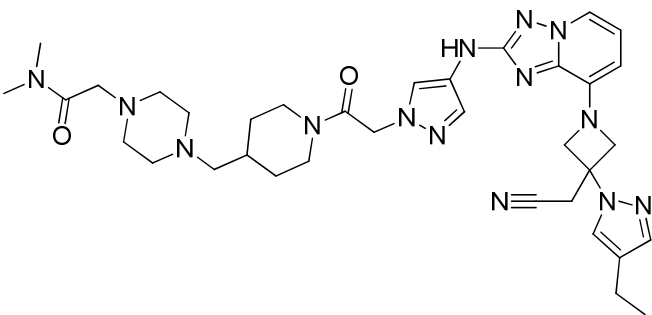
		a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
21		Ácido fórmico; 2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-fenilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
22		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-propilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
23		2-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

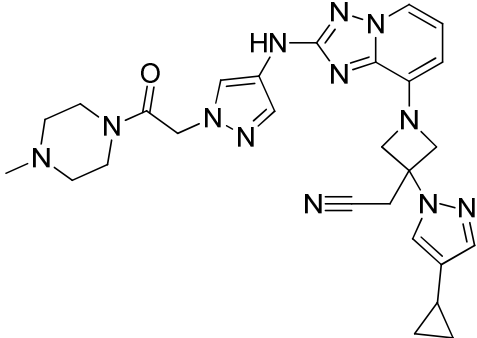
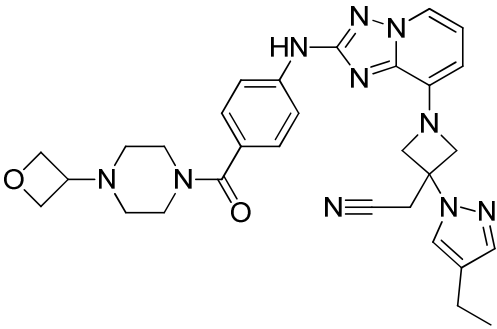
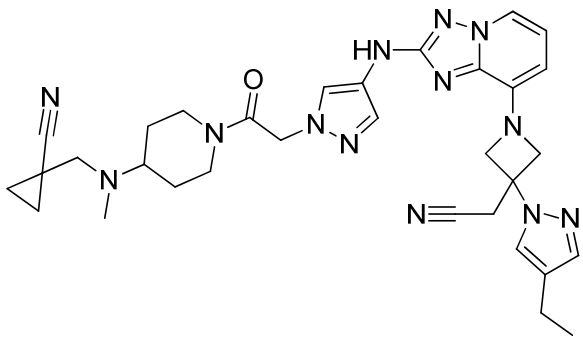
24		2-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
25		2-[3-[4-(2-hidroxi-etil)pirazol-1-il]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
26		2-[3-benzil-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
27		2-[3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

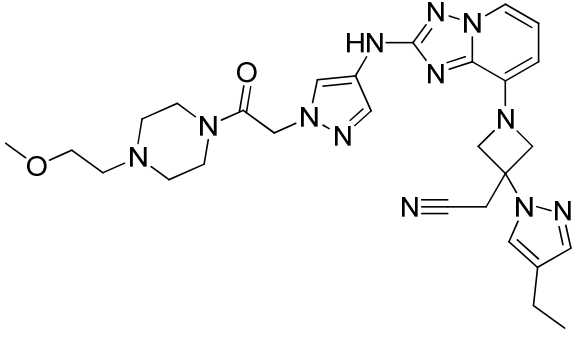
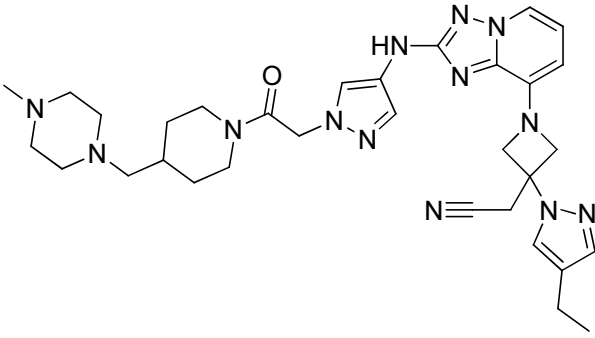
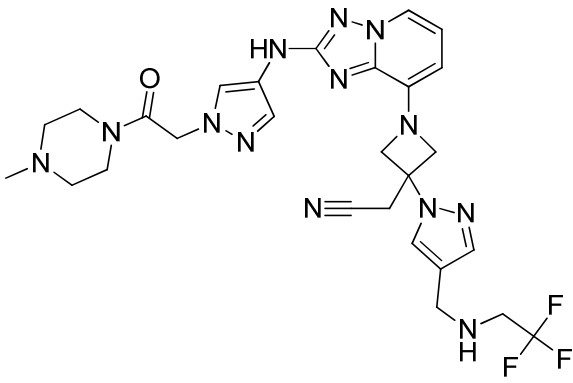
		il]acetonitrilo
28		2-[3-(4-metoxipirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
29		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
30		2-[1-[2-[[1-[2-[4-(2,2-difluoropropilamino)-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
31		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-oxo-2-(4-tetrahidopirán-4-il)piperazín-1-il)etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-

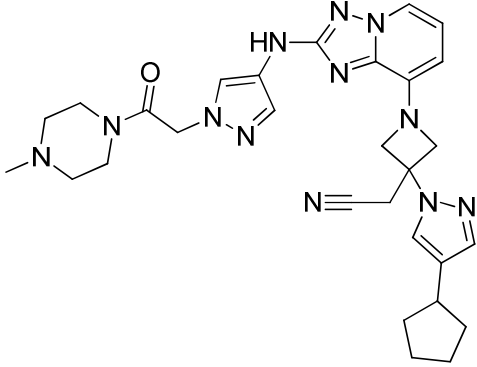
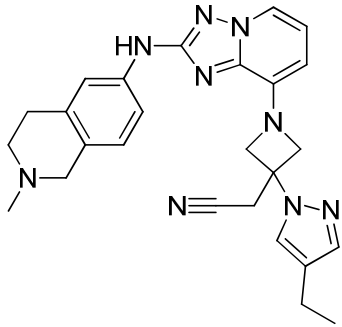
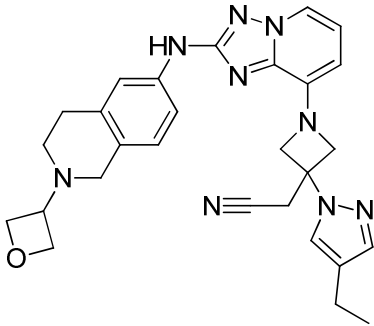
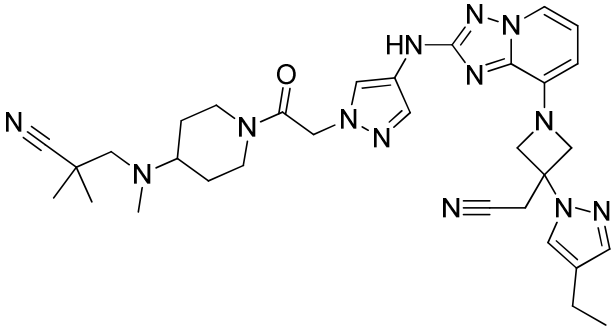
		il]acetonitrilo
32		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo;ácido fórmico
33		3-[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]amino]-2,2-dimetil-propanonitrilo
34		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-[4-[metil(oxetán-3-il)amino]-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

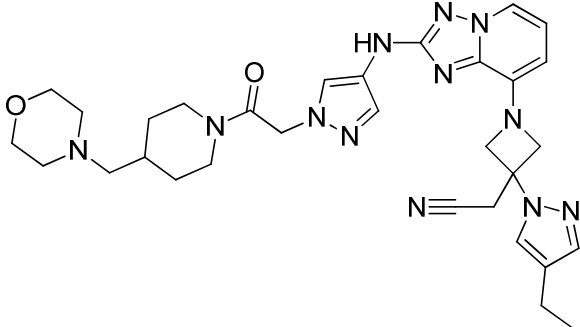
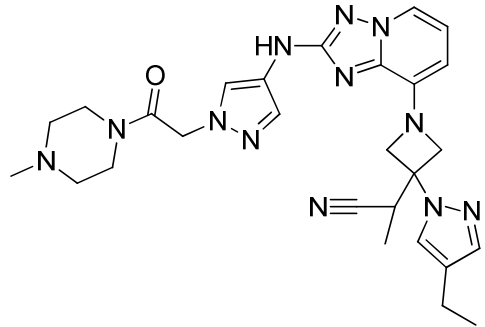
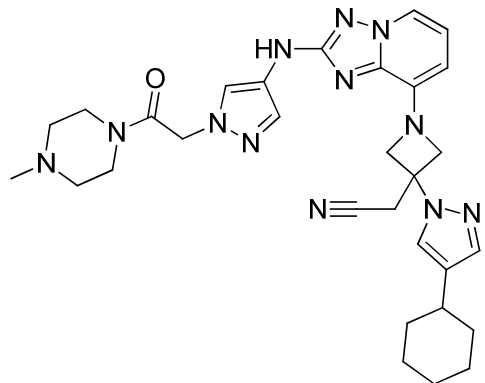
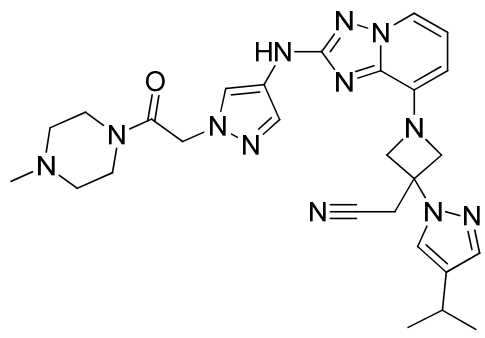
35		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
36		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-(4-morfolinopiperidín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
37		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-(4-tetrahidropirán-4-ilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
38		2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)azetidín-3-il)acetónitrilo

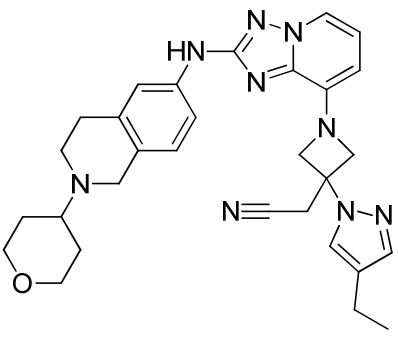
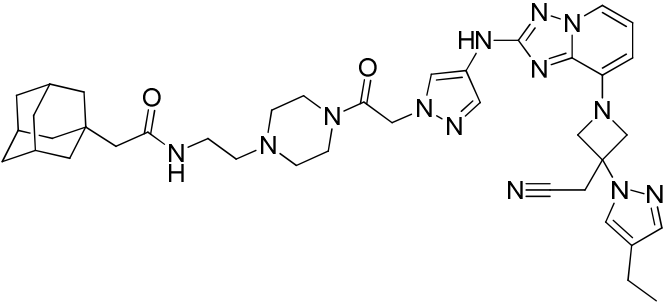
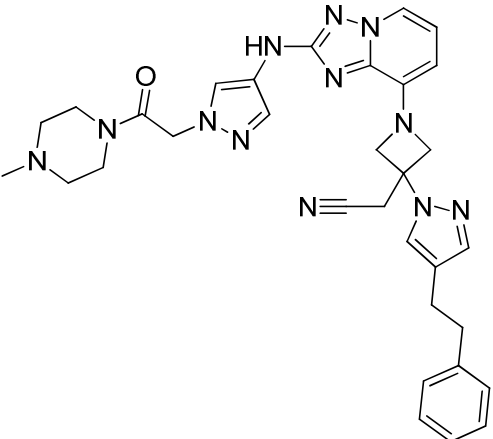
39		4-[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]metil]piperazín-1-carboxilato de metilo
40		2-[3-[4-(2-fluoroetil)pirazol-1-il]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
41		2-[1-[2-[[1-[2-(4-etilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
42		2-[4-[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-

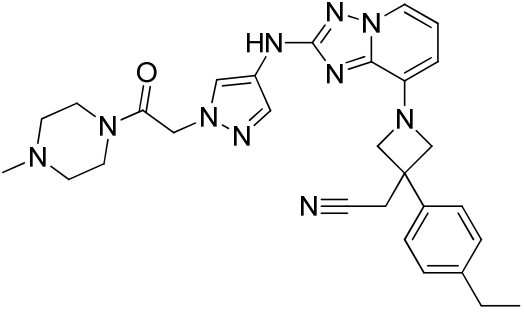
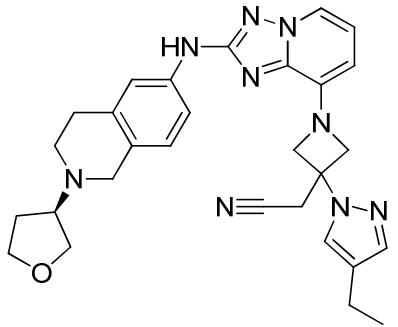
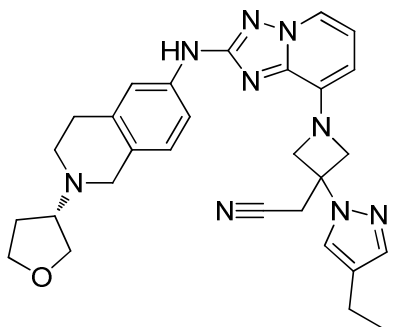
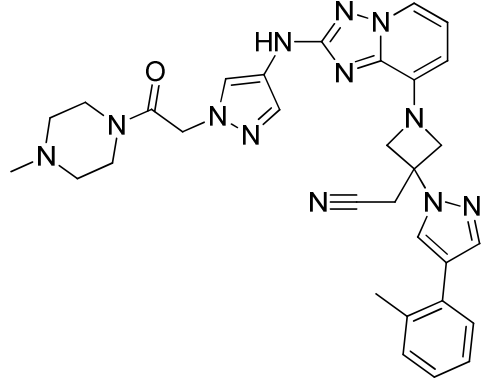
		il]acetil]-4-piperidil]metil]piperazín-1-il]-N,N-dimetil-acetamida
43		2-[3-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
44		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
45		1-[[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclopropano carbonitrilo

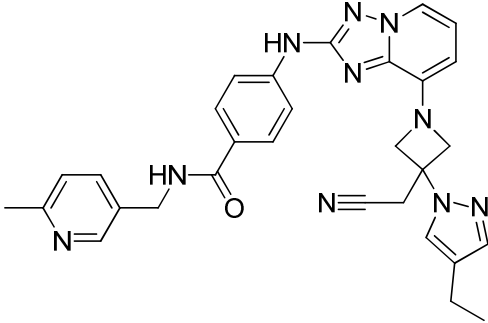
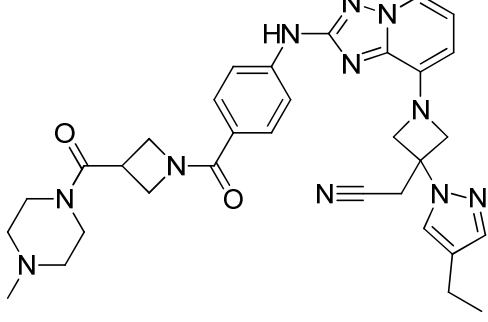
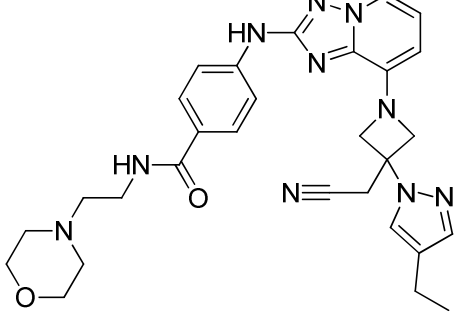
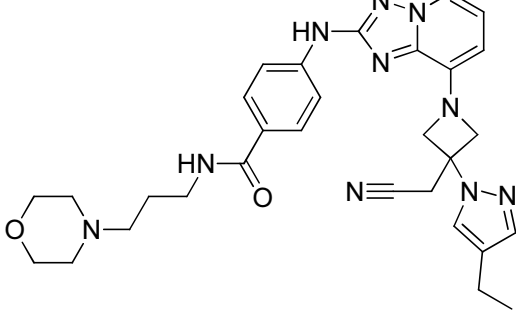
46		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-[4-(2-metoxietil)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
47		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-[4-((4-metilpiperazín-1-il)metil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
48		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

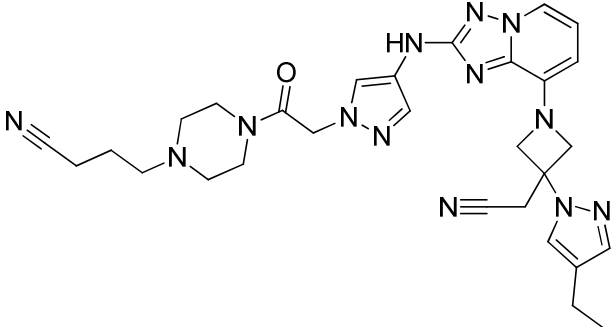
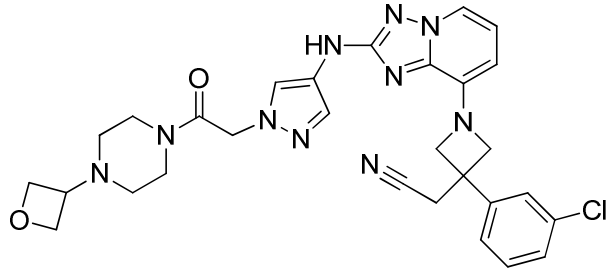
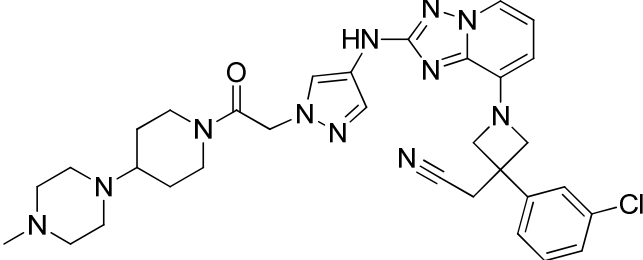
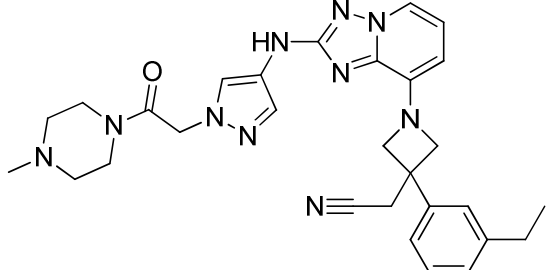
49		2-[3-(4-ciclopentilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
50		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
51		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[2-(oxetán-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
52		3-[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]-2,2-dimetil-propanonitrilo

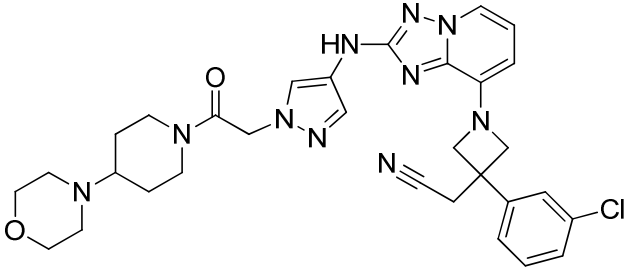
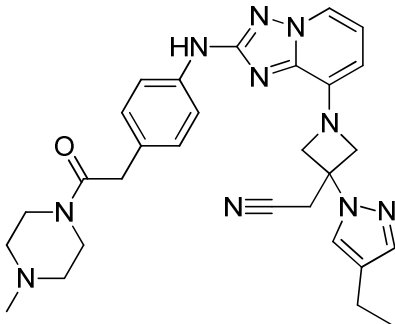
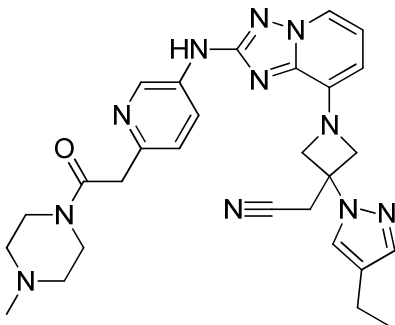
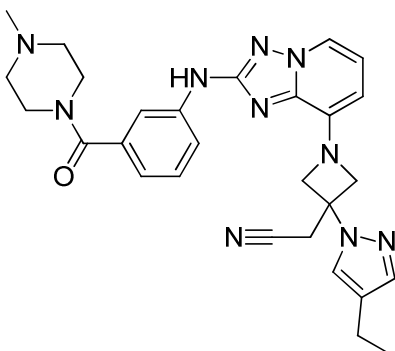
53		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-(morfolinometil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
54		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]propanonitrilo
55		2-[3-(4-ciclohexilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
56		Ácido fórmico;2-[3-(4-isopropilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-

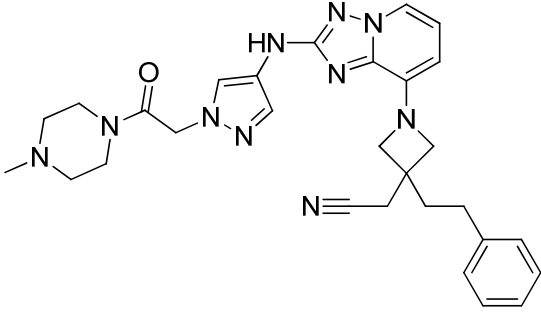
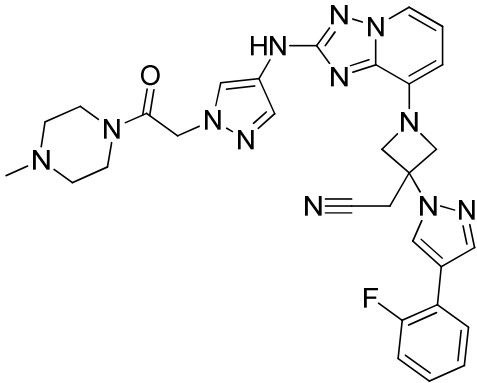
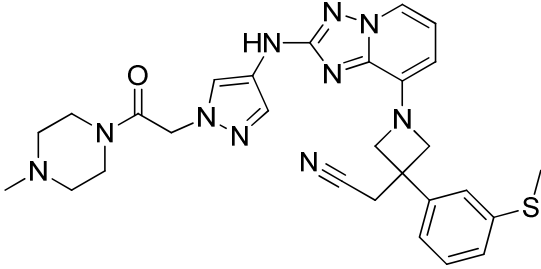
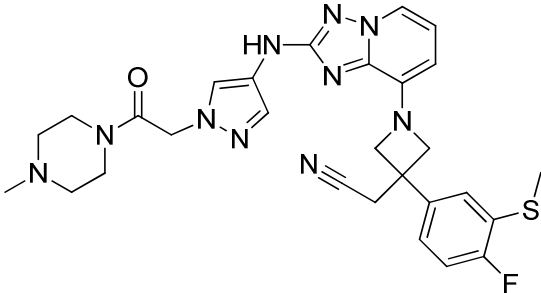
		a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
57		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[(2-tetrahidropirán-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
58		2-(1-adamantil)-N-[2-[4-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]piperazín-1-il]etil]acetamida
59		2-[1-[2-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(2-feniletil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

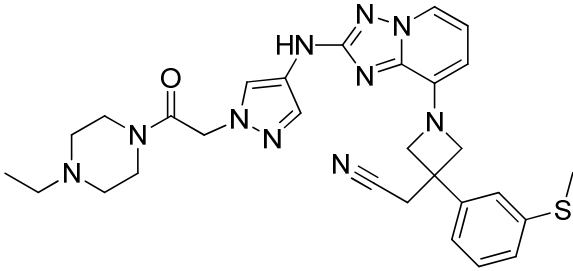
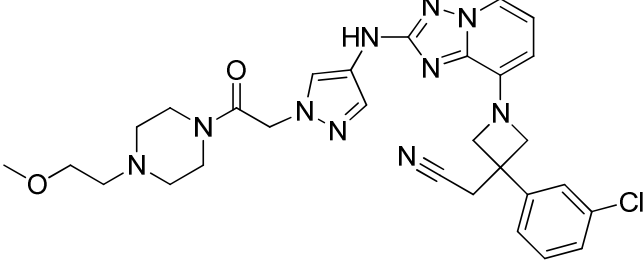
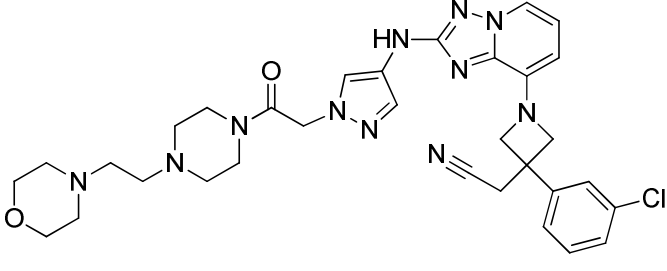
60		2-[3-(4-etilfenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
61		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[2-[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
62		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[2-[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
63		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(o-tolil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

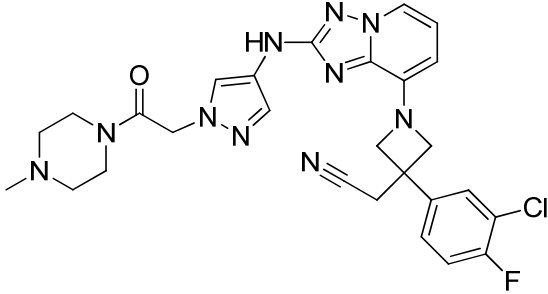
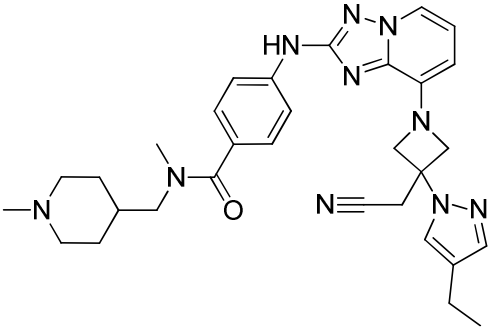
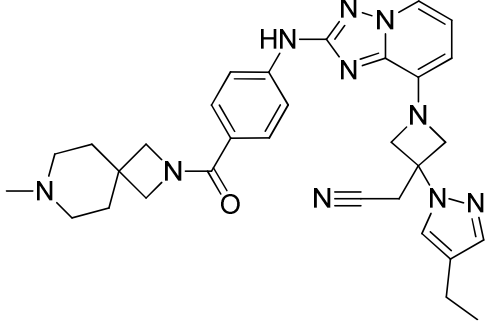
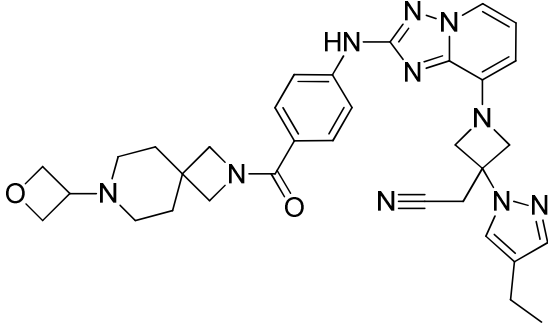
64		4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]-N-[(6-metil-3-piridil)metil]benzamida
65		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-[3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)azetidín-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
66		4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]-N-(2-morfolinoetil)benzamida
67		4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]-N-(3-morfolinopropil)benzamida

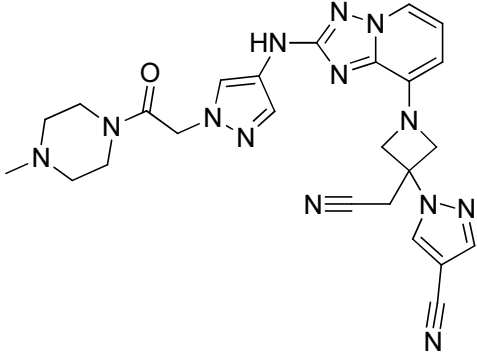
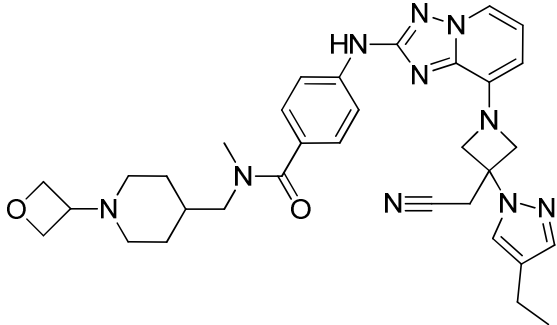
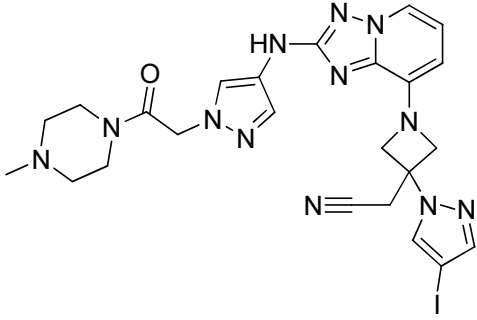
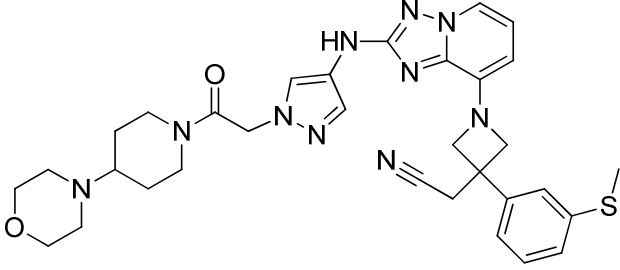
68		4-[4-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]piperazín-1-il]butanonitrilo
69		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonnitrilo
70		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonnitrilo
71		2-[3-(3-etilfenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonnitrilo

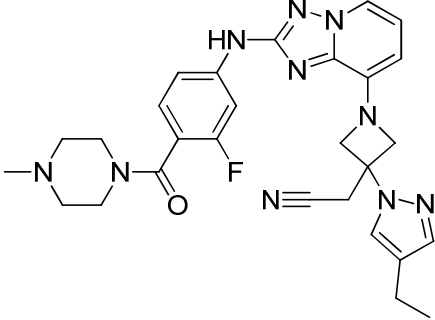
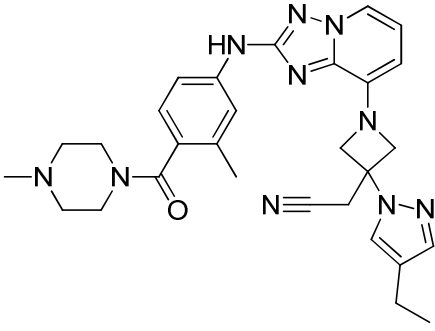
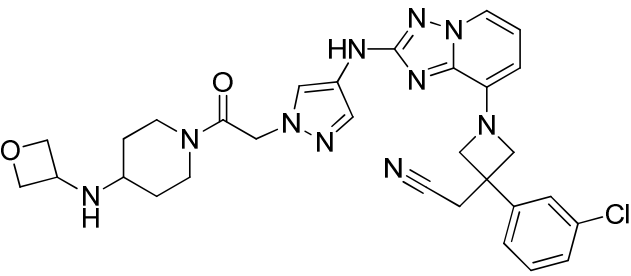
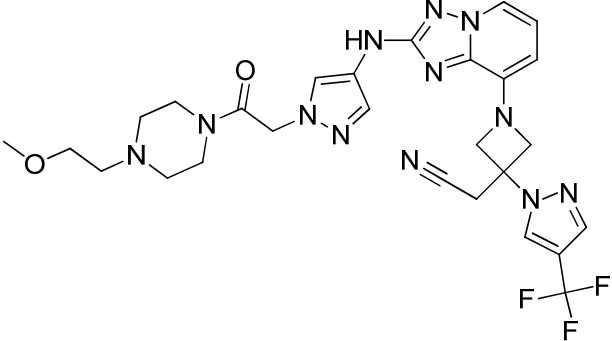
72		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
73		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
74		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[6-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]-3-piridil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
75		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

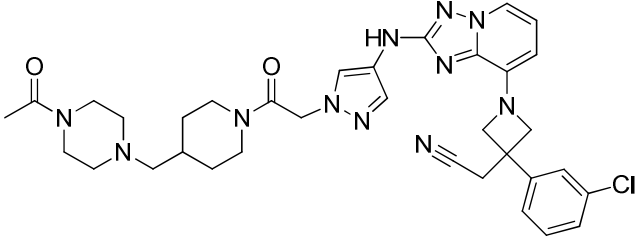
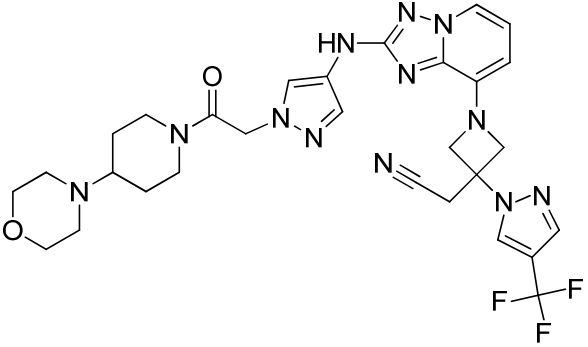
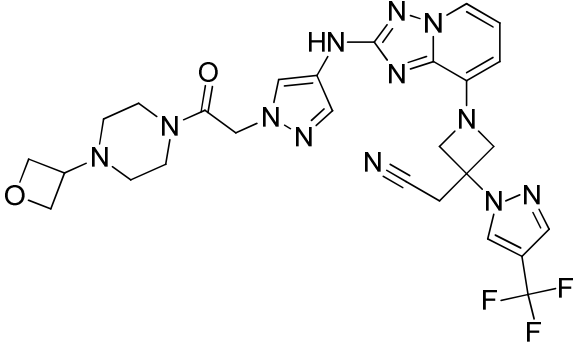
76		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(2-feniletíl)azetidín-3-il]acetónitrilo
77		2-[3-[4-(2-fluorofenil)pirazol-1-il]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
78		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(3-metilsulfanilfenil)azetidín-3-il]acetónitrilo
79		2-[3-(4-fluoro-3-metilsulfanil-fenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-

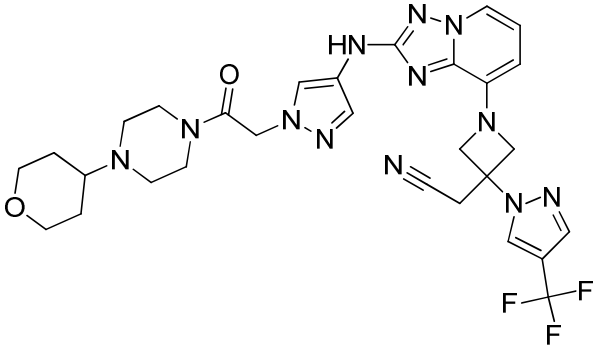
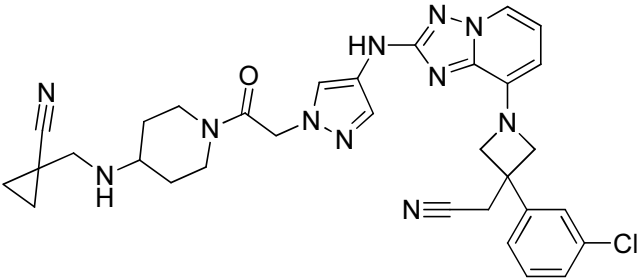
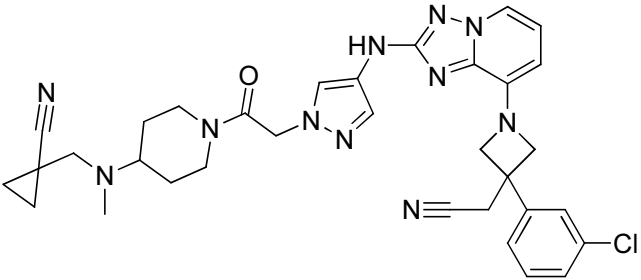
		a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
80		2-[1-[2-[[1-[2-(4- etilpiperazín-1-il)-2-oxo- etil]pirazol-4-il]amino]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridín-8-il]-3-(3- metilsulfanilfenil)azetidín -3-il]acetonitrilo
81		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2- [[1-[2-[4-(2- metoxietil)piperazín-1-il]- 2-oxo-etil]pirazol-4- il]amino]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridín-8-il]azetidín-3- il]acetonitrilo
82		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2- [[1-[2-[4-(2- morfolinoetil)piperazín-1- il]-2-oxo-etil]pirazol-4- il]amino]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridín-8-il]azetidín-3- il]acetonitrilo

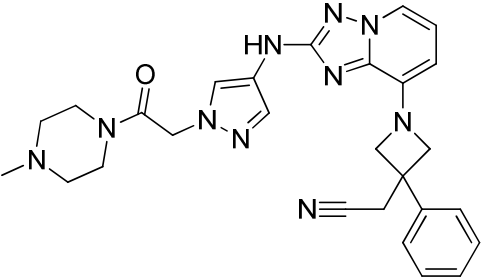
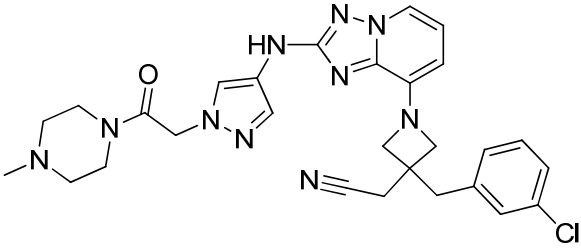
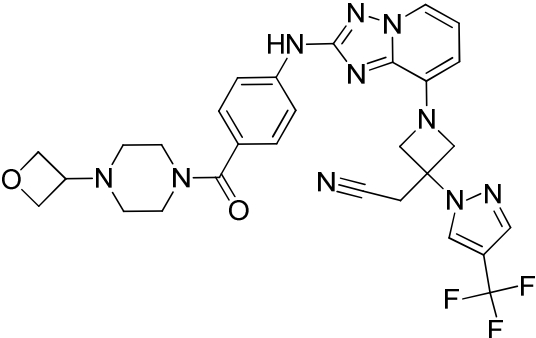
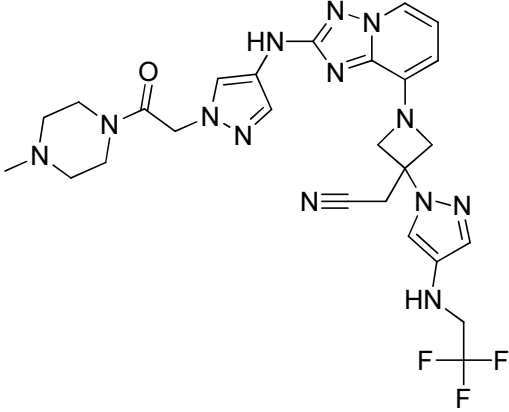
83		2-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
84		4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]-N-metil-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]benzamida
85		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-(7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
86		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[4-[7-(oxetán-3-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

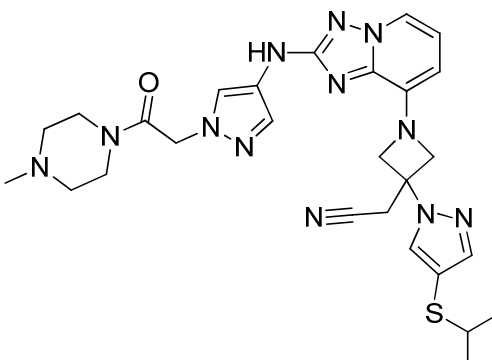
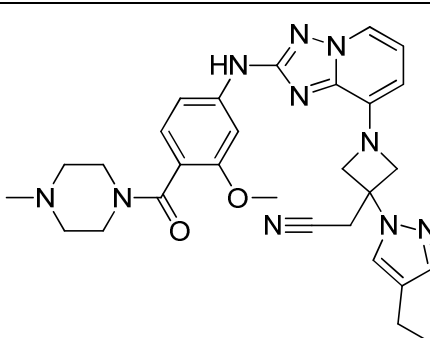
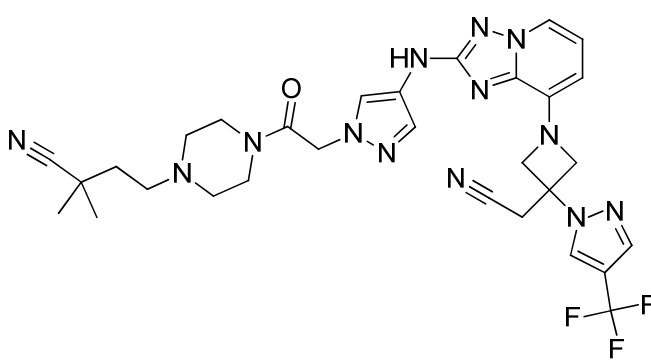
87		1-[3-(cianometil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]pirazol-4-carbonitrilo
88		4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]-N-metil-N-[[1-(oxetán-3-il)-4-piperidil]metil]benzamida
89		2-[3-(4-yodopirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
90		2-[3-(3-metilsulfanilfenil)-1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

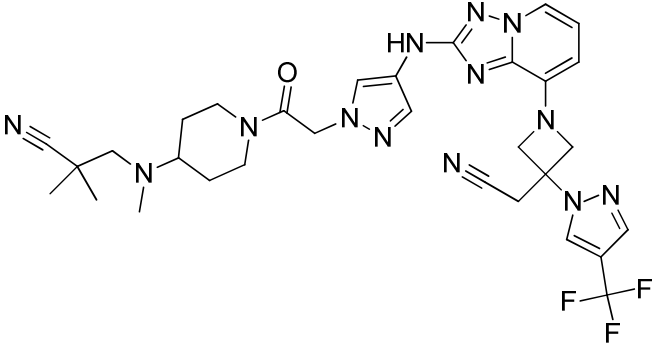
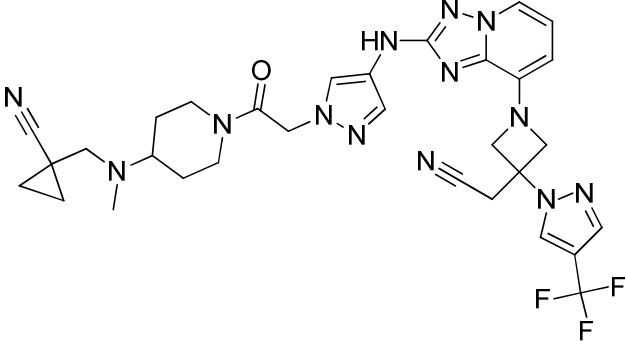
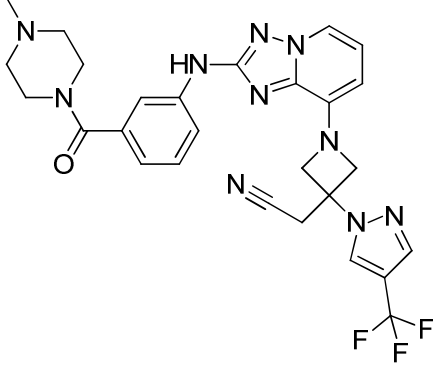
91		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
92		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[3-metil-4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
93		2-[3-(3-clorofenil)-1-[2-[[1-[2-[4-(oxetán-3-ilamino)-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
94		2-[1-[2-[[1-[2-[4-(2-metoxietil)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

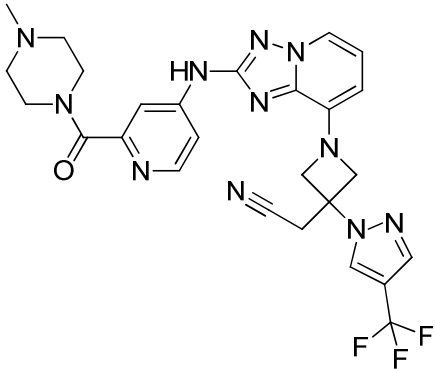
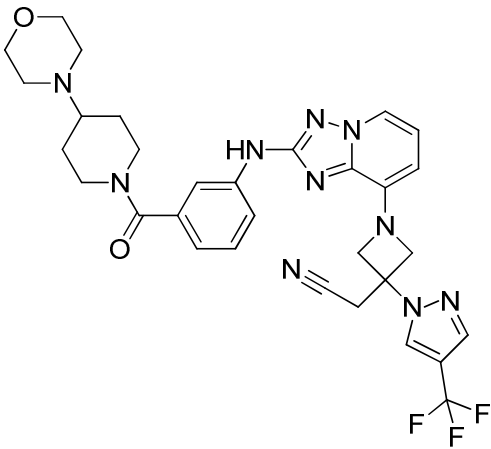
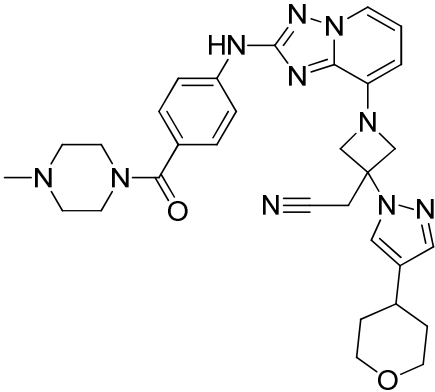
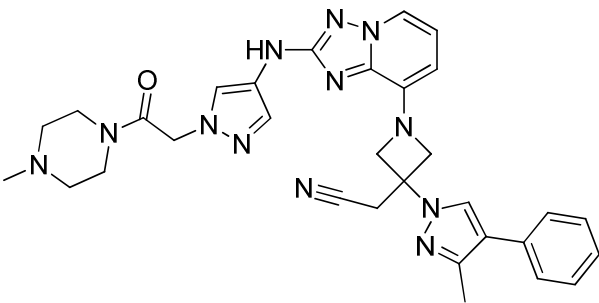
95		2-[1-[2-[[1-[2-[4-[(4-acetilpiperazín-1-il)metil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(3-clorofenil)azetidín-3-il]acetonitrilo
96		2-[1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
97		2-[1-[2-[[1-[2-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

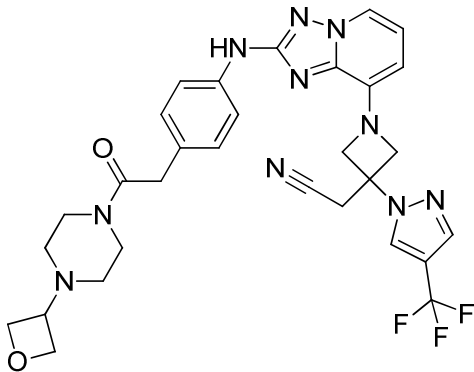
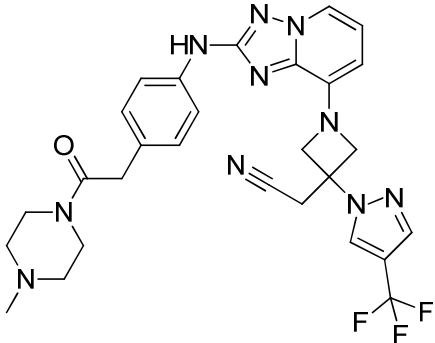
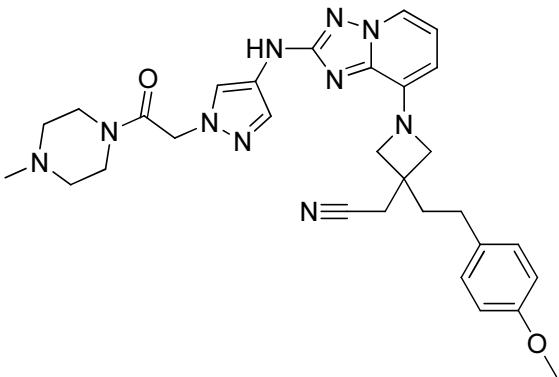
98		2-[1-[2-[[1-[2-oxo-2-(4-tetrahidropirán-4-il)piperazín-1-il)etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
99		1-[[[1-[2-[4-[[8-[3-(3-clorofenil)-3-(cianometil)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]amino]metil]cicl opropanocarbonitrilo
100		1-[[[1-[2-[4-[[8-[3-(3-clorofenil)-3-(cianometil)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclopropano carbonitrilo

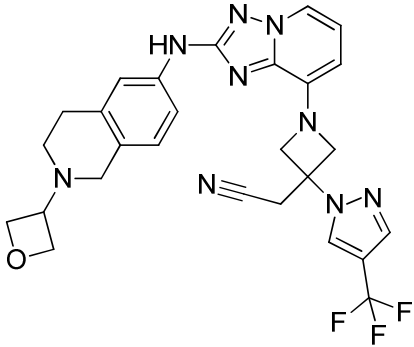
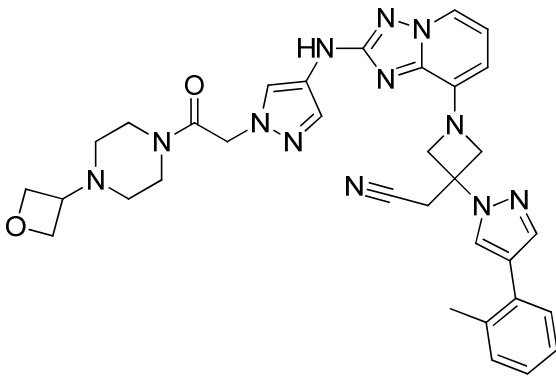
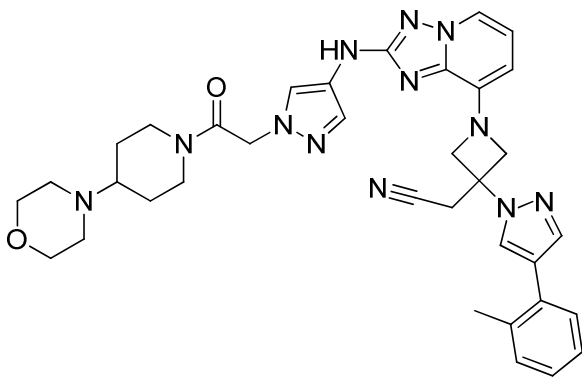
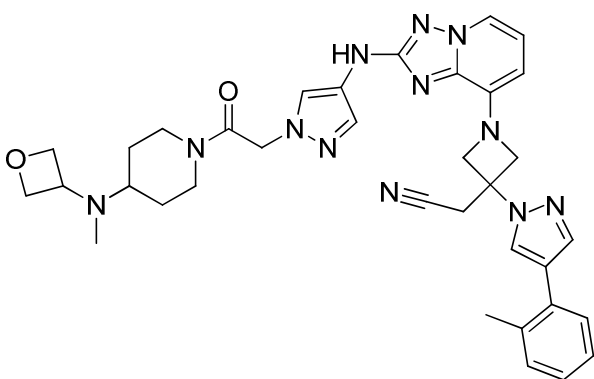
101		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-fenil-azetidín-3-il]acetonitrilo
102		2-[3-[(3-clorofenil)metil]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
103		2-[1-[2-[4-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-carbonil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
104		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

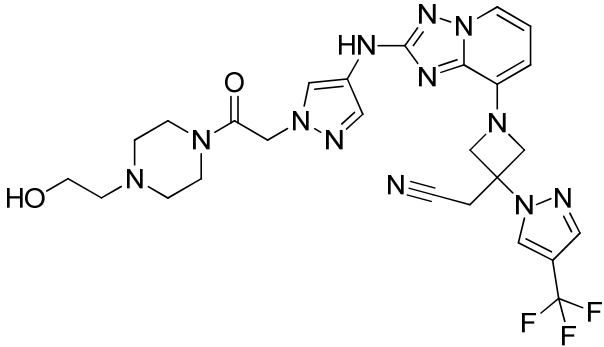
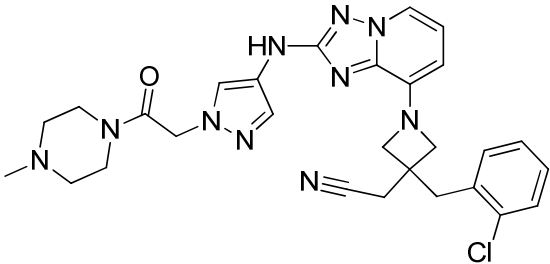
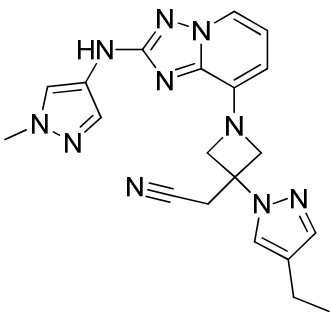
		il]acetonitrilo
105		2-[3-(4-isopropilsulfanilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
106		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[3-metoxi-4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
107		4-[4-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]piperazín-1-il]-2,2-dimetil-butanonitrilo

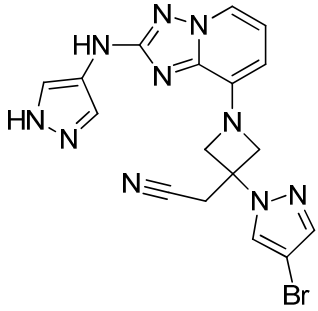
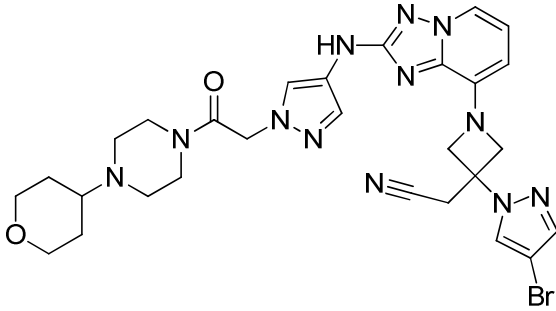
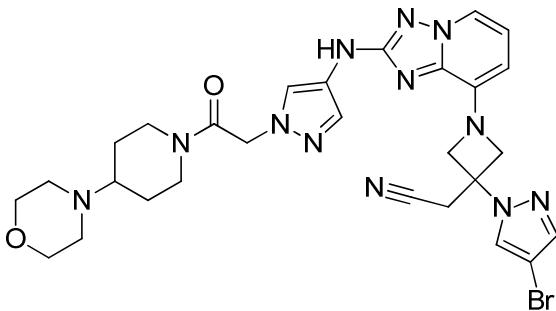
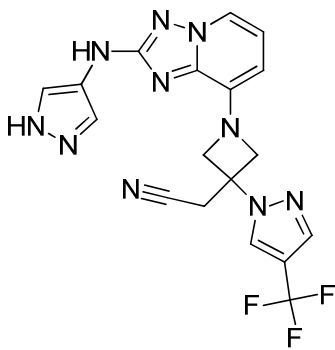
108		3-[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]-2,2-dimetil-propanonitrilo;ácido fórmico
109		1-[[[1-[2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclopropano carbonitrilo
110		Ácido fórmico;2-[1-[2-[3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

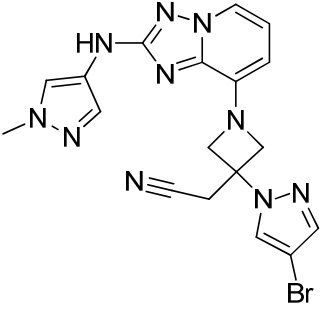
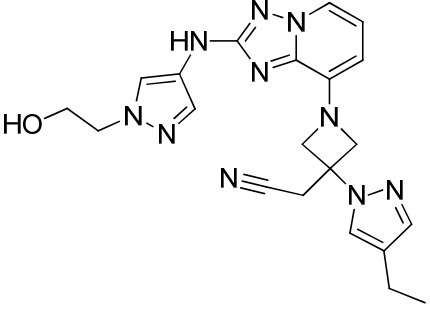
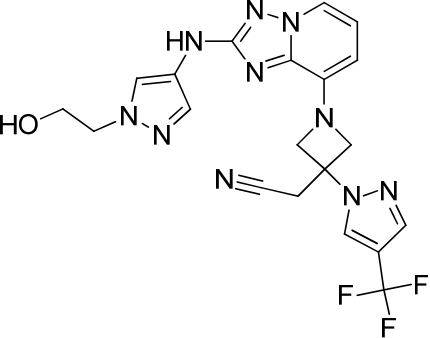
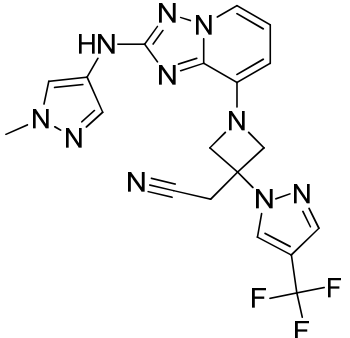
111		2-[1-[2-[[2-(4-metilpiperazín-1-carbonil)-4-piridil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
112		Ácido fórmico;2-[1-[2-[3-(4-morfolinopiperidín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
113		2-[1-[2-[4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-tetrahidopirán-4-ilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo
114		Ácido fórmico;2-[3-(3-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-

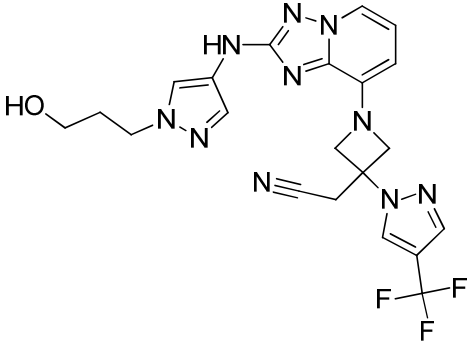
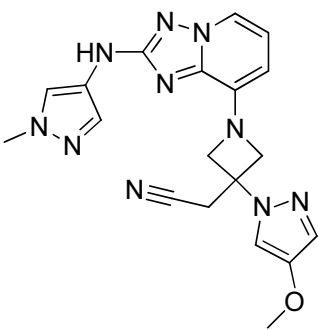
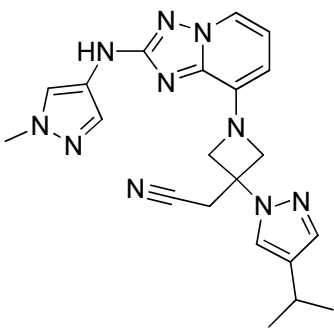
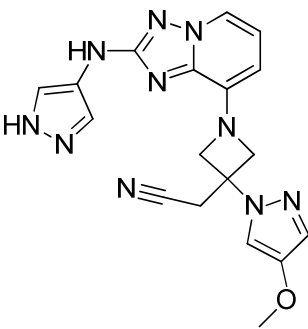
		[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
115		2-[1-[2-[4-[2-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
116		Ácido fórmico;2-[1-[2-[4-[2-[4-(metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]anilino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
117		2-[3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

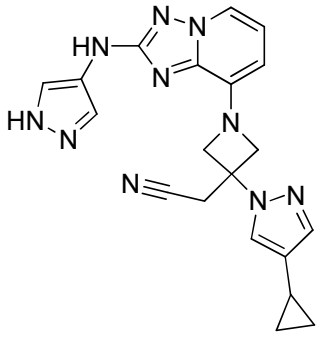
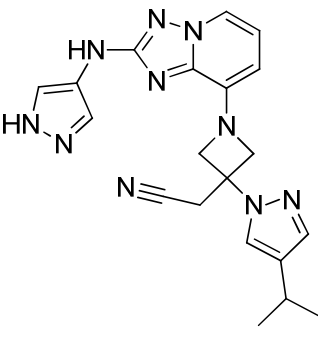
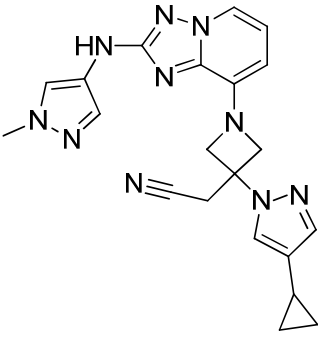
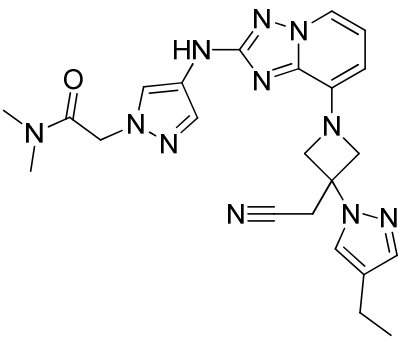
121		2-[1-[2-[[2-(oxetán-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
122		Ácido fórmico;2-[3-[4-(o-tolil)pirazol-1-il]-1-[2-[[1-[2-[4-(oxetán-3-il)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
123		2-[1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(o-tolil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
124		2-[1-[2-[[1-[2-[4-[metil(oxetán-3-il)amino]-1-piperidil]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(o-

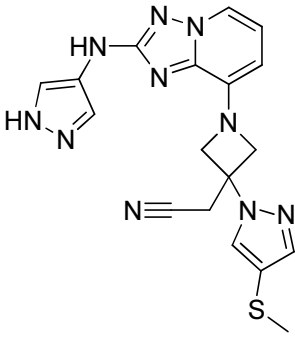
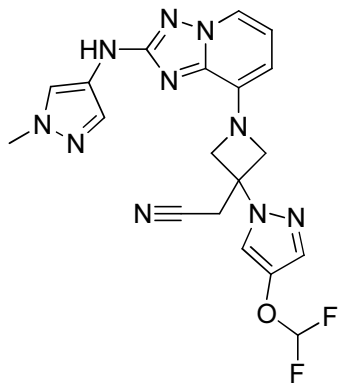
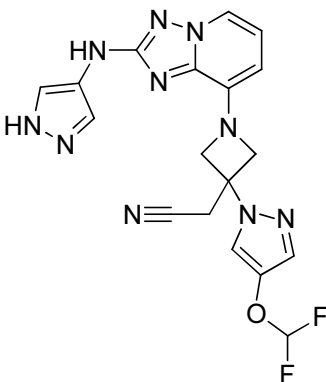
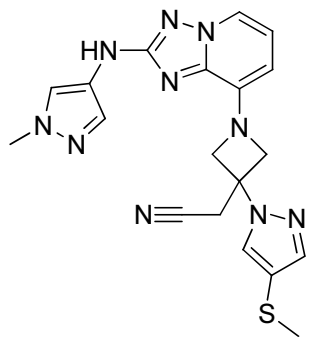
		tolil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
125		Ácido fórmico;2-[1-[2-[[1-[2-[4-(2-hidroxietil)piperazín-1-il]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
126		2-[3-[(2-clorofenil)metil]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
127		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

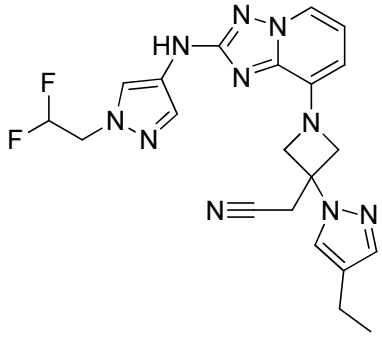
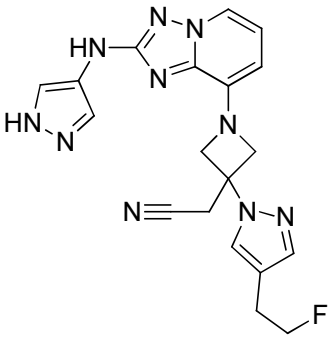
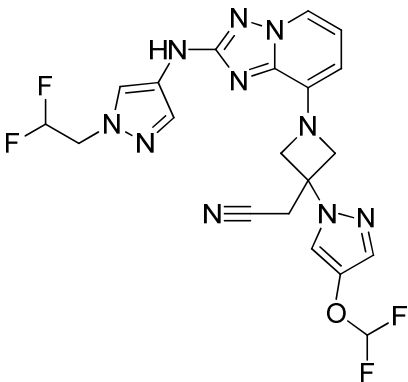
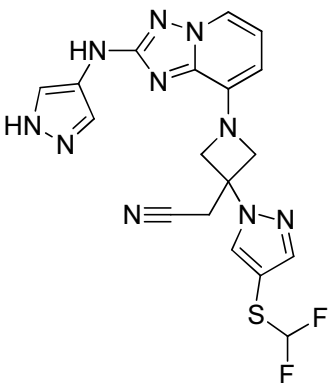
128		2-[3-(4-bromopirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
129		2-[3-(4-bromopirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-oxo-2-(4-tetrahidropirán-4-il)piperazín-1-il]etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
130		2-[3-(4-bromopirazol-1-il)-1-[2-[[1-[2-(4-morfolino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
131		2-[1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

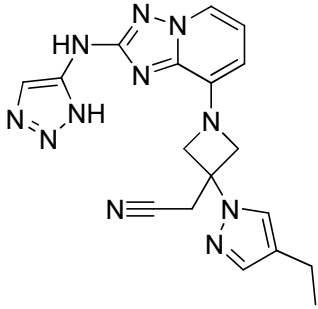
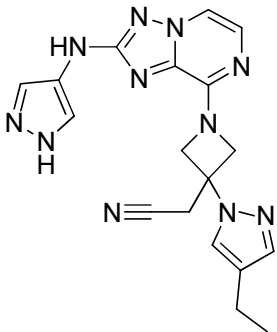
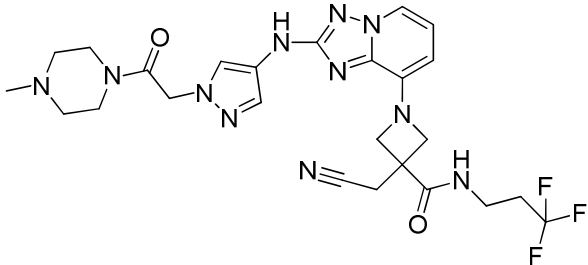
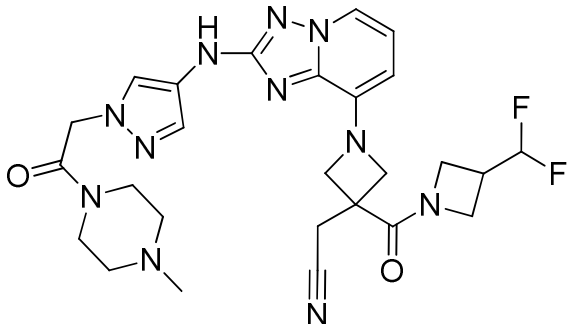
132		2-[3-(4-bromopirazol-1-il)-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetoniitrilo
133		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetoniitrilo
134		2-[1-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetoniitrilo
135		2-[1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetoniitrilo

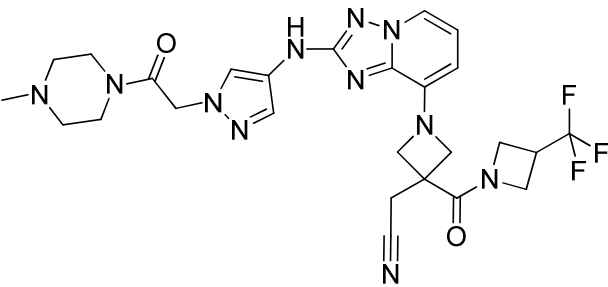
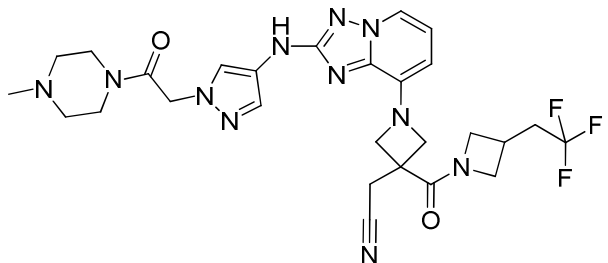
136		2-[1-[2-[[1-(3-hidroxipropil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
137		2-[3-(4-metoxipirazol-1-il)-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
138		2-[3-(4-isopropilpirazol-1-il)-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo
139		2-[3-(4-metoxipirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetónitrilo

140		2-[3-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
141		2-[3-(4-isopropilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
142		2-[3-(4-ciclopropilpirazol-1-il)-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
143		2-[4-[[8-[3-(cianometil)-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino]pirazol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida

144		2-[3-(4-metilsulfanilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
145		2-[3-[4-(difluorometoxi)pirazol-1-il]-1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
146		2-[3-[4-(difluorometoxi)pirazol-1-il]-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
147		2-[1-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-metilsulfanilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo

148		2-[1-[2-[[1-(2,2-difluoroetil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-(4-etilpirazol-1-il)azetidín-3-il]acetitrilo
149		2-[3-[4-(2-fluoroetil)pirazol-1-il]-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetitrilo
150		2-[1-[2-[[1-(2,2-difluoroetil)pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[4-(difluorometoxi)pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetitrilo
151		2-[3-[4-(difluorometilsulfanil)pirazol-1-il]-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetitrilo

152		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-triazol-5-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
153		2-[3-(4-etilpirazol-1-il)-1-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo
154		3-(cianometil)-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-N-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-3-carboxamida
155		2-[3-[3-(difluorometil)azetidín-1-carbonil]-1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

156		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[3-(trifluorometil)azetidín-1-carbonil]azetidín-3-il]acetonitrilo
157		2-[1-[2-[[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]-3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-1-carbonil]azetidín-3-il]acetonitrilo

Compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico. Por consiguiente, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Las síntesis de los compuestos pueden utilizar

5 racematos, diastereómeros o enantiómeros como materias primas o como intermediarios. Mezclas de compuestos diastereoméricos particulares pueden separarse o enriquecerse en uno o más diastereómeros particulares, mediante métodos cromatográficos o de cristalización. De manera similar, pueden separarse mezclas enantioméricas, o enriquecerse enantioméricamente, utilizando las mismas técnicas u otras conocidas de la

10 técnica. Cada uno de los átomos de carbono o nitrógeno asimétrico puede encontrarse en la configuración R o S y ambas configuraciones se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, todos los estereoisómeros se encuentran contemplados e incluidos como compuestos de la invención. En donde se especifique la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, el estereoisómero se especifica y define de esta manera. A menos que se indique lo contrario, en el caso de que se utilicen cuñas sólidas o líneas discontinuas, se pretende indicar la estereoquímica relativa.

Otro aspecto incluye profármacos de los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos, incluyendo grupos protectores de amino y protectores de carboxi conocidos que son liberados, por ejemplo hidrolizados, rindiendo el compuesto de la presente invención bajo condiciones fisiológicas.

El término "profármaco" se refiere a un precursor o forma derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que resulta menos eficaz para el paciente en comparación con el fármaco parental y que es capaz de ser enzimática o hidrolíticamente activado o convertido en la forma parental más activa. Ver, p.ej., Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, páginas 375 a 382, 615a Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), páginas 247 a 267, Humana Press (1985). Entre los profármacos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiosulfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados por D-aminoácido, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactamo, profármacos que contienen fenoxiacetamida sustituida opcionalmente o profármacos que contienen fenilacetamida sustituida opcionalmente y 5-fluorocitosina y 5-fluorouridina.

Una clase particular de profármacos son compuestos en los que un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino se sustituye con un grupo hidroxilo, un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un alcóxicarbonilo (-CO-OR) o un grupo aciloxialquil-alcóxicarbonilo (-CO-O-R-O-CO-R), en el que R es un grupo monovalente o divalente, por ejemplo alquilo, alquileo o arilo, o un grupo que presenta la fórmula -C(O)-O-CP¹P²-haloalquilo, en la que P¹ y P² son iguales

o diferentes y son hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, alquilo o arilo. En una realización particular, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de fórmula (I) o (II) o una subfórmula de la misma. Pueden prepararse profármacos mediante la reacción de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, con un grupo activado, tal como grupos acilo, para unir, por ejemplo, un átomo de nitrógeno en el compuesto con el carbonilo ejemplar del grupo acilo activado. Son ejemplos de compuestos carbonilo activados los que contienen un grupo saliente unido al grupo carbonilo y entre ellos se incluyen, por ejemplo, haluros de acilo, acilaminas, sales de acilpiridinio, alcóxidos de acilo, fenóxidos de acilo, tales como p-nitrofenoxi-acilo, dinitrofenoxi-acilo, fluorofenoxi-acilo y difluorofenoxi-acilo. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en solventes inertes a temperaturas reducidas, tales como de entre -78°C y aproximadamente 50°C. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato sódico, o una base orgánica, tal como una amina, incluyendo piridina, trimetilamina, trietilamina, trietanolamina o similares.

También se encuentran comprendidos tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), puede derivatizarse como amida o éster de alquilo. A título de ejemplo adicional, compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse como profármacos mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo tal como, aunque sin limitación, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o grupo fosforiloximetiloxycarbonilo, tal como se describe de manera general en Fleisher, D. et al., Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115, 1996. También se incluyen profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como profármacos carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo sustituido opcionalmente con grupos entre los que se incluyen, aunque sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se ha indicado anteriormente, también se encuentra comprendida. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.* 39:10, 1996. Entre ejemplos más específicos se incluyen la sustitución del átomo

de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo C₁-C₆, 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxi (C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-(alcoxi (C₁-C₆))carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoiilo C₁-C₆, alfa-amino-alcanoiilo (C₁-C₄), arilacilo y alfa-aminoacilo, o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, en el que cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquilo)₂ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

La expresión “grupo saliente” se refiere a una parte de un primer reactante en una reacción química que resulta desplazado del primer reactante en la reacción química. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, átomos de halógeno, y grupos alcoxi y sulfoniloxi. Entre los ejemplos de grupos sulfoniloxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi (grupo mesilato) y trifluorometilsulfoniloxi (grupo triflato)) y grupos arilsulfoniloxi (por ejemplo, p-toluenosulfoniloxi (grupo tosilato) y p-nitrosulfoniloxi (grupo nosilato)).

SÍNTESIS DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE QUINASA DE JANUS

Pueden sintetizarse compuestos de la presente invención mediante rutas sintéticas descritas en la presente memoria. En determinadas realizaciones, pueden utilizarse procedimientos bien conocidos de las técnicas químicas además de, o a la luz de, la descripción contenida en la presente memoria. Las materias primas se encuentran disponibles generalmente de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia (p.ej., preparados mediante métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponibles en la base de datos en internet de Beilstein), o Comprehensive Heterocyclic Chemistry, editores Katritzky y Rees, Pergamon Press, 1984.

Pueden prepararse compuestos individualmente o en forma de bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, ó 10 a

100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos mediante un enfoque combinatorial de ‘divide y mezcla’ o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando reacciones en fase solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. De esta manera, según un aspecto adicional de la invención se
5 proporciona una biblioteca de compuesto que comprende por lo menos 2 compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II).

Con fines ilustrativos, los Esquemas de reacción ilustrados posteriormente proporcionan rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como
10 intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos, posteriormente. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras rutas sintéticas. Aunque se ilustran algunos materiales de partida y reactivos específicos en los Esquemas y se comentan posteriormente, podrán sustituirse por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una diversidad de
15 derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos posteriormente pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente exposición utilizando química convencional bien conocida por el experto en la materia.

20 Durante la preparación de compuestos de la presente invención, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades remotas (p.ej., aminas primarias o secundarias) de los intermediarios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, fenilsulfonilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección es fácilmente de determinar por el experto en la
25 materia. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

30 Entre otras conversiones utilizadas comúnmente en la síntesis de compuestos de la presente invención y que pueden llevarse a cabo utilizando una diversidad de reactivos y condiciones se incluyen las siguientes:

- (1) la reacción de un ácido carboxílico con una amina para formar una amida. Dicha transformación puede llevarse a cabo utilizando diversos reactivos conocidos por el experto en la materia, aunque puede encontrarse una revisión exhaustiva en *Tetrahedron* 61:10827-10852, 2005.
- 5 (2) La reacción de una amina primaria o secundaria con un haluro de arilo o pseudohaluro, p.ej., un triflato, comúnmente conocida como “acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig” puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de catalizadores, ligandos y bases. Se proporciona una revisión de estos métodos en *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 575–581, 2010.
- 10 (3) Una reacción de acoplamiento cruzado con paladio entre un haluro de arilo y un ácido vinilborónico o éster de boronato. Esta transformación es un tipo de “acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura”, una clase de reacción que se ha revisado completamente en *Chemical Reviews* 95(7):2457-2483, 1995.
- (4) La hidrólisis de un éster para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente es bien conocida por el experto en la materia y entre las condiciones se incluyen: Para ésteres de metilo y etilo, la utilización de una base acuosa fuerte, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, o un ácido mineral acuoso fuerte, tal como HCl; para un éster de terc-butilo, la hidrólisis se llevaría a cabo utilizando un ácido, por ejemplo, HCl en dioxano o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM).

20

Se apreciará que en donde existen grupos funcionales apropiados, pueden derivatizarse adicionalmente compuestos de diversas fórmulas o cualesquiera intermediarios utilizados en su preparación, mediante uno o más métodos sintéticos estándares, utilizando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o corte. Entre los enfoques de sustitución particulares se incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

25

En un ejemplo adicional, pueden convertirse grupos de amina primaria o de amina secundaria en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación puede llevarse a cabo mediante reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

30

N,N,N',N'-tetrametiluronio) en un solvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, pueden convertirse grupos amino en grupos sulfonamida ($-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}'$ or $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$) mediante reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

- 5 Pueden convertirse grupos de amina primaria o secundaria en grupos urea ($-\text{NHCONR}'\text{R}''$ o $-\text{NRCONR}'\text{R}''$) mediante reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

10 Puede obtenerse una amina ($-\text{NH}_2$) mediante reducción de un grupo nitro ($-\text{NO}_2$), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, utilizando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metal, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono en un solvente, tal como acetato de etilo o un alcohol, p.ej., metanol. Alternativamente, la transformación puede llevarse a cabo mediante reducción química utilizando, por ejemplo, un metal, p.ej., estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

15

En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$) mediante reducción de nitrilos ($-\text{CN}$), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica utilizando, por ejemplo, hidrógeno, en presencia de un catalizador metal, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel de Raney, en un solvente, tal como un éter, p.ej., un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura apropiado, por ejemplo, entre aproximadamente -78°C y la temperatura de reflujo del solvente.

20

En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos ($-\text{NH}_2$) a partir de grupos ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) mediante conversión en la acil azida correspondiente ($-\text{CON}_3$), reorganización de Curtius e hidrólisis del isocianato resultante ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

25

Pueden convertirse grupos aldehído ($-\text{CHO}$) en grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$) mediante aminación reductora utilizando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un solvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, en caso necesario en presencia de un ácido, tal como ácido acético a aproximadamente la temperatura ambiente.

30

En un ejemplo adicional, pueden convertirse los grupos aldehído en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante la utilización de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato apropiado bajo condiciones estándares conocidas por el experto en la materia.

5

Pueden obtenerse grupos aldehído mediante reducción de grupos éster (tales como -CO₂Et) o nitrilos (-CN) utilizando hidruro de diisobutil-aluminio en un solvente adecuado, tal como tolueno. Alternativamente, pueden obtenerse grupos aldehído mediante la oxidación de los grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por el experto en la materia.

10

Pueden convertirse grupos éster (-CO₂R') en el grupo ácido correspondiente (-CO₂H) mediante hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza de R. En el caso de que R sea t-butilo, puede llevarse a cabo la hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un solvente acuoso, o mediante tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un solvente acuoso.

15

Pueden convertirse grupos ácido carboxílico (-CO₂H) en amidas (CONHR' o -CONR'R") mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

20

En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos pueden homologarse mediante un carbono (es decir, -CO₂H a -CH₂CO₂H) mediante conversión en el cloruro de ácido correspondiente (-COCl) seguido de síntesis de Arndt-Eistert.

25

En un ejemplo adicional, pueden generarse grupos -OH a partir del éster correspondiente (p.ej., -CO₂R') o aldehído (-CHO) mediante reducción, utilizando, por ejemplo, un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio-aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro sódico en un solvente, tal como metanol. Alternativamente, puede prepararse un alcohol mediante reducción del ácido correspondiente (-CO₂H) utilizando, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio en un solvente,

30

tal como tetrahidrofurano, o mediante la utilización de borano en un solvente, tal como tetrahidrofurano.

Pueden convertirse grupos alcohol en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo, tales como alquilsulfonilo, p.ej., trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, p.ej., el grupo p-toluenosulfonilo, utilizando condiciones conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un alcohol con cloruro de tioilo en un hidrocarburo halogenado (p.ej., diclorometano), rindiendo el cloruro correspondiente. También puede utilizarse una base (p.ej., trietilamina) en la reacción.

En otro ejemplo, pueden alquilarse grupos alcohol, fenol o amida mediante acoplamiento de un fenol o amida con un alcohol en un solvente, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una fosfina, p.ej. trifenilfosfina, y un activador, tal como dietil-, diisopropil- o dimetil-azodicarboxilato. Alternativamente, la alquilación puede llevarse a cabo mediante desprotonación utilizando una base adecuada, p.ej., hidruro sódico, seguido de la adición posterior de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

Los sustituyentes de halógeno aromático en los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal mediante tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio, tal como n-butil o t-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, p.ej. aproximadamente -78°C , en un solvente, tal como tetrahidrofurano, y después desactivarse con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. De esta manera, por ejemplo, puede introducirse un grupo formilo mediante la utilización de N,N-dimetilformamida como el electrófilo. Sustituyentes halógeno aromáticos pueden alternativamente someterse a reacciones catalizadas por metal (p.ej., paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, tio o amino. Entre los procedimientos adecuados que pueden utilizarse se incluyen los indicados por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

Sustituyentes halógeno aromáticos también pueden someterse a desplazamiento nucleofílico tras la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, dicha reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada en presencia de irradiación de microondas.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cada uno de los esquemas ejemplares puede resultar ventajoso separar productos de reacción unos de otros o respecto de materias primas. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (posteriormente en la presente memoria se separan) en el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes. Típicamente, dichas separaciones implican la extracción multifase, la cristalización o trituración a partir de un solvente o mezcla de solventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, incluyendo, por ejemplo, la fase inversa y la fase normal, la exclusión por tamaño, el intercambio iónico, fluidos supercríticos, métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión, analítica a escala pequeña, lecho móvil simulado (LMS) y cromatografía preparativa en capa delgada o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina a escala pequeña y flash.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o de otro modo convertir en separable un producto deseado, material de partida no reaccionado, producto secundario de reacción, o similar. Entre dichos reactivos se incluyen absorbentes o adsorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, básicos en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (EIL), o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Entre los métodos ejemplares de separación se incluyen el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción multifase, y similares. El experto en la materia aplicará las técnicas que más probablemente conseguirán la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, tales como la cromatografía y/o la cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una
5 mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diastereómeros y la conversión (por ejemplo la hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo biarilos
10 sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. También pueden separarse enantiómeros mediante la utilización de una columna de HPLC quiral o la cromatografía de fluidos supercríticos.

Puede obtenerse un único estereoisómero, por ejemplo un enantiómero,
15 sustancialmente libre de su estereoisómero, mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller C.H., J. Chromatogr. 113(3):283-302, 1975). Pueden separarse y aislarse mezclas racémicas de compuestos
20 quirales de la invención mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) la separación de los estereoisómeros
25 sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Ver: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Pueden formarse sales diastereoméricas mediante reacción de bases quirales
30 enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino,

la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

5 Alternativamente, el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja diastereomérica (E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos mediante la reacción de compuestos
10 asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis, rindiendo el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como éster de mentilo, p.ej., cloroformato de (-) mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob, J. Org. Chem. 47:4165, 1982), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de
15 RMN para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía de fase normal y de fase inversa para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento n° WO 96/15111, incorporado en la presente memoria como referencia). Mediante el método (e), puede separarse una mezcla racémica
20 de dos enantiómeros mediante cromatografía, utilizando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como la rotación óptica y el
25 dicroísmo circular. La estereoquímica absoluta de los centros quirales y enantiómeros puede determinarse mediante cristalografía de rayos X.

Los isómeros posicionales, por ejemplo las formas E y Z, de compuestos de fórmula (I) o (II), e intermediarios de sus síntesis, pueden observarse mediante métodos de
30 caracterización tales como RMN y HPLC analítica. Para determinados compuestos en los que la barrera energética para la interconversión es suficientemente elevada, los isómeros E y Z pueden separarse, por ejemplo mediante HPLC preparativa.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Los compuestos a los que se refiere la invención son inhibidores de quinasa JAK, tales como inhibidores de JAK1, y resultan útiles en el tratamiento de varias enfermedades, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, tales como el asma.

De acuerdo con lo anterior, otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o solvato del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos de utilización de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

En un ejemplo, puede formularse un compuesto de fórmula (I) o (II) o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no resultan tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, aunque preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo en forma de un sólido o composición amorfa, como formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de un modo consistente con la buena práctica médica. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración

del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por el profesional médico.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y severidad de la enfermedad particular sometida a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de las dosis se determinarán mediante ensayo clínico, tal como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diaria para la administración oral se encontrará comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un ser humano, con frecuencia entre 0,01 mg y aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo entre 0,1 y 10 mg por kg, en una dosis o en dosis divididas. En general, el intervalo de dosis diaria para la administración inhalada se encontrará comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un ser humano, preferentemente entre 0,1 μ g y 50 μ g por kg, en una sola dosis o en dosis divididas. Por otra parte, puede resultar necesario utilizar dosis fuera de dichos límites en algunos casos.

Los compuestos de la invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, pueden administrarse mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalada y epidural e intranasal y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Entre las infusiones parenterales se incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. En algunas realizaciones se utiliza la administración inhalada.

Los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, pueden administrarse en cualquier forma administrativa conveniente, p.ej., tabletas, polvos, cápsulas, pastillas, gránulos, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, vapores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes

(p.ej., glucosa, lactosa o manitol), portadores, modificadores del pH, tampones, edulcorantes, agentes de carga, agentes estabilizantes, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, otros aditivos conocidos, así como agentes activos adicionales.

Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Por ejemplo, entre los portadores se incluyen solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (p.ej., agentes antibacterianos y agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, geles, ligantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, pigmentos, materiales similares y combinaciones de los mismos, tal como serían conocidos por el experto ordinario en la materia (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, páginas 1289 a 1329, 1990). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se encuentra contemplada la utilización en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Entre los excipientes ejemplares se incluyen fosfato de dicalcio, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio o combinaciones de los mismos. La composición puede comprender diferentes tipos de portadores o excipientes dependiendo de si debe administrarse en forma sólida, líquida o de aerosol, y de si necesita ser estéril para dichas vías de administración.

Por ejemplo, las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden encontrarse en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes de unión, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinil-pirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante de tableteo, por ejemplo estearato de magnesio, talco,

polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o
5 aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la utilización. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo,
10 lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

15

Para la aplicación tópica en la piel, un compuesto puede prepararse en una crema, loción o pomada. Las formulaciones de crema o pomada que pueden utilizarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en libros de texto estándares de farmacéutica, tales como la Farmacopea
20 británica.

25

Compuestos de la invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, también pueden formularse para la inhalación, por ejemplo como spray nasal, o polvos secos o inhaladores
de aerosol. Para la administración mediante inhalación, el compuesto típicamente se encuentra en la forma de micropartículas, que pueden prepararse mediante una diversidad de técnicas, incluyendo el secado mediante pulverización, la liofilización y la micronización. La generación de aerosol puede llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, atomizadores de chorro presurizados o atomizadores ultrasónicos, tales como mediante la
30 utilización de aerosoles de dosis medidas impulsadas por propelente o la administración libre de propelentes de compuestos micronizados a partir de, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de “polvos secos”.

A título de ejemplo, puede prepararse una composición de la invención como suspensión para la administración a partir de un nebulizador o como aerosol en un propelente líquido, por ejemplo para la utilización en un inhalador de dosis medidas presurizado (IDMP). Los propelentes adecuados para la utilización en un IDMP son conocidos por el experto en la materia, y entre ellos se incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 (CH_4F_2 e isobutano).

En algunas realizaciones, una composición de la invención se encuentra en forma de polvos secos, para la administración utilizando un inhalador de polvos secos (IPS). Se conocen muchos tipos de IPS.

Las micropartículas para la administración pueden formularse con excipientes que ayudan a la administración y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvos secos, las micropartículas pueden formularse con partículas portadoras grandes que ayudan al flujo a partir del IPS hacia el interior del pulmón. Las partículas portadoras adecuadas son conocidas, y entre ellas se incluyen partículas de lactosa; pueden presentar un diámetro de mediana de masa aerodinámico por ejemplo superior a $90\text{ }\mu\text{m}$.

En el caso de una formulación a base de aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención* 24 mg / cartucho

Lecitina, NF Conc. liq. 1,2 mg/cartucho

Triclorofluorometano, NF 4,025 g/cartucho

Diclorodifluorometano, NF 12,15 g/cartucho.

* Tal como un compuesto de fórmula (I) o (II).

Un compuesto, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, puede dosificarse tal como se indica dependiendo del sistema inhalador utilizado. Además del compuesto, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes tal como se ha indicado

anteriormente o, por ejemplo, propelentes (p.ej., Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias activas en superficie, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, rellenos (p.ej., lactosa en el caso de inhaladores de polvos) o, en caso apropiado, compuestos activos adicionales.

5

Para los fines de la inhalación, se encuentra disponible un gran número de sistemas con los que pueden generarse y administrarse aerosoles de tamaño de partícula óptimo, utilizando una técnica de inhalación que resulta apropiada para el paciente. Además de la utilización de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de pera (p.ej., Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos emisores de spray (Autohaler®), para aerosoles medidos, en el caso de inhaladores de polvos en particular, se encuentran disponibles varias soluciones técnicas (p.ej., Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o inhaladores, por ejemplo tal como se describe en la patente US nº 5.263.475, incorporados en la presente memoria como referencia). Adicionalmente, pueden administrarse compuestos de la invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, en dispositivos multicámara, permitiendo de esta manera para la administración de agentes de la combinación.

El compuesto, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, también puede administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración utilizado, el compuesto puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes, tales como agentes anestésicos locales, conservantes o tamponadores.

ADMINISTRACIÓN DIRIGIDA DE FÁRMACO INHALADO

La optimización de los fármacos para la administración en el pulmón mediante administración tópica (inhalada) se ha revisado recientemente (Cooper, A. E. et al., Curr. Drug Metab. 13:457-473, 2012). Debido a las limitaciones en el dispositivo de administración, la dosis de un fármaco inhalado es probable que sea baja (aproximadamente <1 mg/día) en seres humanos que requiere moléculas altamente

potentes. Para compuestos destinados a la administración mediante la inhalación de polvos secos también existe una necesidad de generación de formas cristalinas del compuesto que puedan micronizarse hasta 1 a 5 μm de tamaño. Adicionalmente, el compuesto requiere mantener una concentración suficiente en el pulmón durante un periodo de tiempo dado, de manera que pueda ejercer un efecto farmacológico de la duración deseada, y para dianas farmacológicas en las que no se desea la inhibición sistémica de dicha diana, para presentar una exposición sistémica baja. El pulmón presenta una permeabilidad inherentemente elevada tanto de moléculas grandes (proteínas, péptidos) como también de moléculas pequeñas con semividas pulmonares concomitantemente cortas, de esta manera resulta necesario atenuar la tasa de absorción pulmonar mediante la modificación de una o más características de los compuestos: minimizar la permeabilidad membranal, reducir la tasa de disolución o introducir un grado de basicidad en el compuesto para potenciar la unión al tejido pulmonar rico en fosfolípidos o mediante encapsulado en compartimientos subcelulares ácidos, tales como lisosomas (pH 5). De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, compuestos de la presente invención muestran una o más de estas características.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE INHIBIDORES DE QUINASA DE JANUS

Los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, inhiben la actividad de una quinasa de Janus, tal como la quinasa JAK1. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, inhibe la fosforilación de transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) por la quinasa JAK1, así como la producción de citoquinas mediada por STAT. Los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, resultan útiles para inhibir la actividad de la quinasa JAK1 en células mediante rutas de citoquinas, tales como las rutas de IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFN α , IFN β o IFN γ . De acuerdo con lo anterior, en una realización se proporciona un método de puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o

un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, para inhibir una actividad de quinasa de Janus en la célula (p.ej., la actividad de JAK1).

Los compuestos de la presente invención, tales como compuestos de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sales de los mismos, pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos inmunológicos controlados por la señalización aberrante de las citoquinas IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFNalfa, IFNbeta o IFNgamma.

De acuerdo con lo anterior, una realización incluye compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal de los mismos, para la utilización en terapia.

En algunas realizaciones, se proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. Se proporciona además la utilización de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como el asma. Se proporciona además un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como el asma.

Otra realización incluye un método de prevención, tratamiento o reducción de la severidad de una enfermedad o condición, tal como el asma, sensible a la inhibición de una actividad de quinasa de Janus, tal como la actividad de la quinasa JAK1, en un paciente. El método puede incluir la etapa de administración en un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo. En una realización, la enfermedad o condición sensible a la inhibición de una enfermedad de Janus, tal como la quinasa JAK1, es el asma.

En una realización, la enfermedad o condición es cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunológicas, aterosclerosis, restenosis, soriasis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, trastornos
 5 alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad de tipo hormonal, condiciones asociadas al trasplante de órganos (p.ej., rechazo del trasplante), trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas a muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática, condiciones inmunológicas patológicas que implican la
 10 activación de las células T, alopecia, trastornos del SNC o un trastorno mieloproliferativo.

En una realización, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, soriasis, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis de contacto o reacciones de hipersensibilidad retardada. En una realización, la enfermedad autoinmunológica es la
 15 artritis reumatoide, lupus o esclerosis múltiple.

En una realización, el cáncer es de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, peneano, tracto genitourinario, seminoma, esófago, laringe, gástrico, de estómago, gastrointestinal, de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, melanoma,
 20 pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), adenocarcinoma pulmonar, carcinoma escamoso de pulmón, de colon, de páncreas, tiroideo, papilar, de vejiga, hepático, de conducto biliar, renal, óseo, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), de labio, lengua, boca, glándula salivar, faringe, intestino delgado, colon, recto, anal, renal, próstata,
 25 vulvar, tiroideo, intestino grueso, endometrial, uterino, cerebral, del sistema nervioso central, cáncer peritoneal, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, de Hodgkin o leucemia.

En una realización, la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo. En una
 30 realización, el trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis o leucemia mielógena crónica (LMC).

Otra realización incluye la utilización de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato,

profármaco o sal del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad descrita en la presente memoria (p.ej., un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico o cáncer). En una realización, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición tal como se describe en la presente memoria, p.ej., un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico o cáncer) utilizando como diana la inhibición de una quinasa JAK, tal como JAK1.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento. El segundo compuesto de una composición farmacéutica o régimen de administración típicamente presenta actividades complementarias al compuesto de la presente invención, de manera que no se afecten adversamente entre sí. Dichos otros agentes se encuentran presentes convenientemente en combinación en cantidades que resultan eficaces para el propósito pretendido. Los compuestos pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o separadamente y, en el caso de que se administren separadamente, ello puede realizarse simultáneamente o secuencialmente. Dicha administración secuencial puede ser próxima o distante en el tiempo.

Por ejemplo, pueden agruparse otros compuestos con compuestos a los que se refiere la invención, para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como el asma. De esta manera, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y otro u otros agentes terapéuticos. Entre los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos: un antagonista de receptor de adenosina A_{2A}, un antiinfeccioso, un agonista de receptor de glucocorticoide no esteroideo (receptor de GR), un antioxidante, un agonista de β ₂ adrenoceptor, un antagonista de CCR1, un antagonista de quimioquina (no CCR1), un corticosteroide, un antagonista de CRTh2, un antagonista de DP1, un antagonista de receptor de péptido formilo, un activador de histona desacetilasa, un bloqueante de hCLCA1 de canales de cloro, un bloqueante de canales de sodio epiteliales

(bloqueante ENAC, un bloqueante de molécula de adhesión intercelular 1 (bloqueante ICAM); un inhibidor de IKK2, un inhibidor de JNK, un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor COX), un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de receptor de leucotrieno, un agonista de β 2 adrenoceptor/antagonista de receptor M3 dual (compuesto MABA), un inhibidor de MEK-1, un inhibidor de mieloperoxidasa (inhibidor de MPO), un antagonista muscarínico, un inhibidor de MAPK p38, un inhibidor de fosfodiesterasa PDE4, un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa δ (inhibidor de PI3-quinasa δ), un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa γ (inhibidor de PI3-quinasa γ), un agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma (agonista de PPAR γ), un inhibidor de proteasa, un modulator de receptor de ácido retinoico (modulador RAR γ), una estatina, un antagonista de tromboxano, un agonista de receptor de TLR7, o un vasodilatador.

Además, compuestos de la invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), pueden combinarse con: (1) corticosteroides, tales como dipropionato de alclometasona, amelometasona, beclometasona dipropionato, budesónido, propionato de butixocort, biclesónido, propionato de blobetasol, desisobutirilciclesónido, dexametasona, dicloacetato de dtiprednol, fluocinolona acetónido, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, etabonato de loteprednol (tópico) o furoato de mometasona; (2) agonistas de 2-adrenoreceptor, tales como salbutamol, albuterol, terbutalina, fenoterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, pirbuterol, rimoterol, terbutalina, tretoquinol, tulobuterol y agonistas 2-adrenorreceptores de acción prolongada, tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, salmeterol, indacatorol, formoterol (incluyendo fumarato de formoterol), arformoterol, carmoterol, abediterol, trifenato de vilanterol, olodatorol; (3) productos de combinación de agonista de corticosteroide/agonista de acción prolongada, tales como salmeterol/propionato de fluticasona (Advair®, también comercializado como Seretide®), formoterol/budesónido (Symbicort®), formoterol/propionato de fluticasona (Flutiform®), formoterol/ciclesónido, formoterol/furoato de mometasona, indacatorol/furoato de mometasona, trifenato de vilanterol/furoato de fluticasona, o arformoterol/ciclesónido; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo, antagonistas de receptor muscarínico 3 (M3), tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, aclidinio (LAS-34273), bromuro de glicopirronio, bromuro de umeclidinio; (5) productos de combinación de anticolinérgico M3/agonista de 2-adrenoreceptor, tales como vilanterol /umeclidinio (Anoro® Ellipta®), olodatorol/bromuro de tiotropio, bromuro de

glicopirronio/indacatorol (Ultibro®, también comercializado como Xoterna®), hidrobromuro de fenoterol/bromuro de ipratropio (Berodual®), sulfato de albuterol/bromuro de ipratropio (Combivent®), fumarato de formoterol/glicopirrolato, o bromuro de aclidinio/formoterol (6) agonistas farmacológicos duales de anticolinérgico M3/agonista 2-adrenorreceptor, tales como succinato de batofenterol, AZD-2115 o LAS-190792; (7) moduladores de leucotrieno, por ejemplo, antagonistas de leucotrieno, tales como montelukast, zafirulast o pranlukast o inhibidores de biosíntesis de leucotrieno, tales como zileuton, o antagonistas de LTB₄, tales como amelubant, o inhibidores de FLAP, tales como fibroflapon, GSK-2190915; (8) inhibidores de fosfodiesterasa-IV (PDE-IV) (orales o inhalados), tales como roflumilast, cilomilast, oglemilast, rolipram, tetomilast, AVE-8112, revamilast, CHF 6001; (9) antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas selectivos de receptor de histamina-1 (H₁), tales como fexofenadina, cetirizina, loratidina o astemizol o antagonistas duales de receptores H₁/H₃, tales como GSK 835726, o GSK 1004723; (10) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfano; (11) un mucolítico, por ejemplo, N-acetilcisteína o fudosteína; (12) un expectorante/modulador mucocinético, por ejemplo, ambroxol, soluciones hipertónicas (p.ej., solución salina o manitol) o surfactante; (13) un mucolítico peptídico, por ejemplo, desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y rhADNasa) o helicidina; (14) antibióticos, por ejemplo azitromicina, tobramicina o aztreonam; (15) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (16) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (17) antagonistas de VLA-4, tales como los indicados en los documentos n° WO97/03094 y n° WO97/02289, cada uno incorporada en la presente memoria como referencia; (18) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF-, por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade® y CDP-870, y moléculas de inmunoglobulina de receptor de TNF, tales como Enbrel®; (19) inhibidores de metaloproteasa de matriz, por ejemplo MMP-12; (20) inhibidores de elastasa de neutrófilo humano, tales como BAY-85-8501 o los descritos en los documentos n° WO2005/026124, n° WO2003/053930 y n° WO06/082412, cada uno incorporado en la presente memoria como referencia; (21) antagonistas A_{2b}, tales como los descritos en el documento n° WO2002/42298, incorporados en la presente memoria como referencia; (22) moduladores de la función de receptor de quimioquina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (23) compuestos que modulan la acción de otros receptores de prostanoide, por ejemplo, un antagonista de tromboxano, antagonistas de DP1 tales como laropiprant o asapiprant, antagonistas de CRTH2 tales como OC000459, fevipiprant, ADC 3680 o ARRY 502; (24)

agonistas de PPAR, incluyendo alfa-agonistas de PPAR (tales como fenofibrato), agonistas delta de PPAR, agonistas de PPAR gamma, tales como pioglitazona, rosiglitazona y balaglitazona; (25) metilxantinas, tales como teofilina o aminofilina y combinaciones de metilxantina/corticoesteroide, tales como teofilina/budesónido, teofilina/propionato de fluticasona, teofilina/ciclesónido, teofilina/furoato de mometasona y teofilina/dipropionato de beclometasona; (26) agonistas A2a, tales como las indicadas en las patentes nº EP1052264 y nº EP1241176; (27) antagonistas de CXCR2 o IL-8, tales como AZD-5069, AZD-4721, danirixina; (28) moduladores de señalización de IL-R, tales como kineret y ACZ 885; (29) antagonistas de MCP-1, tales como ABN-912; (30) un inhibidor de MAPK p38, tal como BCT197, JNJ49095397, losmapimod o PH-797804; (31) agonistas de receptor de TLR7, tales como AZD 8848; (32) inhibidores de quinasa PI3, tales como RV1729 o GSK2269557.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo agentes antihiperproliferativos, anticáncer, citostáticos, citotóxicos, antiinflamatorios o quimioterapéuticos, tales como los agentes dados a conocer en la solicitud publicada de patente US nº 2010/0048557, incorporada en la presente memoria como referencia. También puede utilizarse un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), en combinación con terapia de radiación o cirugía, tal como es conocido en la técnica.

ARTICULOS FABRICADOS

25

Otra realización incluye un artículo fabricado (p.ej., un kit) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de una quinasa de Janus, tal como una quinasa JAK1. El kit puede comprender:

30

- (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, tautómero, solvato, profármaco o sal del mismo, y
- (b) instrucciones de utilización.

En otra realización, el kit comprende, además:

- 5 (c) una segunda composición farmacéutica, tal como una composición farmacéutica que comprende un agente para el tratamiento tal como se ha indicado anteriormente, tal como un agente para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, o un agente quimioterapéutico.

10 En una realización, las instrucciones describen la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas en un paciente que necesita de la misma.

15 En una realización, la primera y segunda composiciones se encuentran contenidas en recipientes separados. En otra realización, la primera y segunda composiciones se encuentran contenidas en el mismo recipiente.

20 Entre los recipientes para la utilización se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquete blíster, etc. Los recipientes pueden formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente incluye un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de Fórmula I ó II, o una composición del mismo, que resulta eficaz para tratar la condición y que puede presentar una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que presenta un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o impreso en el paquete indica que el compuesto o la composición se utiliza para el tratamiento de la condición de elección, tal como el asma o el cáncer. En una realización, 25 la etiqueta o instrucciones en el paquete indican que el compuesto o composición puede utilizarse para tratar un trastorno. Además, la etiqueta o instrucciones en el paquete pueden indicar que el paciente que debe tratarse es uno que presenta un trastorno caracterizado por una actividad de quinasas de Janus excesivamente activa o irregular, tal como una actividad de JAK1 excesivamente activa o irregular. La etiqueta o impreso en el 30 paquete también puede indicar que el compuesto o la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos.

Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo (o tercer) recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como

agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer o solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

5

Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método de puesta en práctica de la invención. El experto en la materia reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención, y métodos alternativos para preparar los compuestos se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos interfirientes, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos de la técnica diferentes de los indicados, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas de la técnica se reconocerán como aplicables para preparar otros compuestos de la invención.

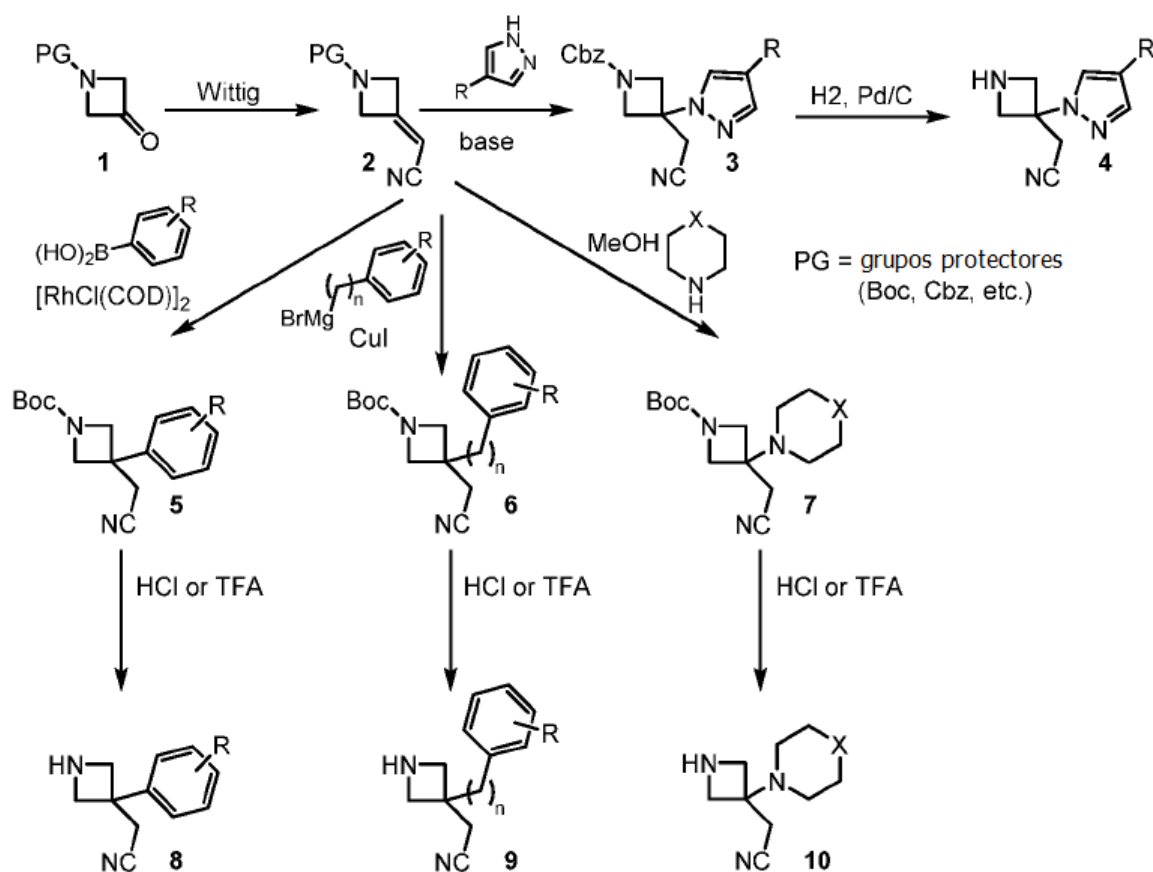
20

Ejemplos

Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada con un determinado grado de particularidad, se entiende que la presente exposición se ha llevado a cabo únicamente a título de ejemplo, y que el experto en la materia puede llevar a cabo numerosos cambios en la combinación y disposición de partes sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones.

25

Esquema 1



Pueden prepararse compuestos de fórmula **8–10** mediante métodos sintéticos tal como se muestra en el Esquema 1.

El compuesto **2** puede sintetizarse mediante tratamiento de azetidina **1** apropiadamente protegida. Una solución de azetidina **1** en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, se añadió a una solución de cianometilfosfato de dietilo y una base, tal como, aunque sin limitación, terc-butoxido de potasio, en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, THF, a una temperatura de aproximadamente -5°C y durante un tiempo variable de entre 3 y 5 h proporcionó (cianometilidén)azetidina **2**. El compuesto **2** puede tratarse con un pirazol apropiadamente sustituido con una base, tal como, aunque sin limitación, DBU, en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 50°C y durante un tiempo de aproximadamente 3 a 24 h proporciona fácilmente compuestos de fórmula **3**. La desprotección del grupo Cbz con un catalizador, tal como, aunque sin limitación, Pd/C y gas hidrógeno a presión atmosférica durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h y a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura ambiente rindió compuestos de fórmula **4**. Alternativamente, (cianometilidén)azetidina **2** puede tratarse con un ácido borónico

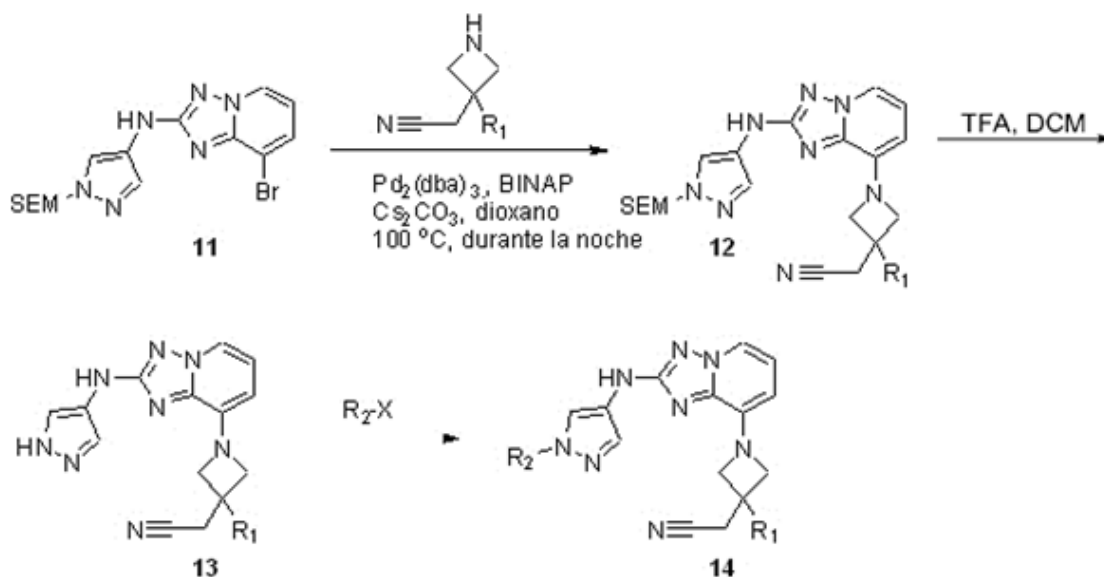
apropiadamente sustituido, con un catalizador, tal como, aunque sin limitación, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y con una base, tal como, aunque sin limitación, hidróxido de potasio en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, 1,4-dioxano a una temperatura de aproximadamente 100°C en presencia de irradiación de microondas y durante un tiempo de

5 aproximadamente 1 h, proporciona compuestos de fórmula 5. El compuesto 2 puede tratarse además con diversos reactivos de Grignard en presencia de CuI en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, THF a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura ambiente y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h, proporciona compuestos de fórmula 6. Finalmente, el compuesto 2 puede tratarse con una amina

10 apropiadamente sustituida en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, MeOH a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura de reflujo y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h proporciona compuestos de fórmula 7. Los compuestos de fórmulas 8-10 pueden producirse a partir del tratamiento de compuestos de fórmulas 5-7 bajo condiciones ácidas, tales como, aunque sin limitación, HCl o TFA a aproximadamente

15 la temperatura ambiente y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h.

Esquema 2



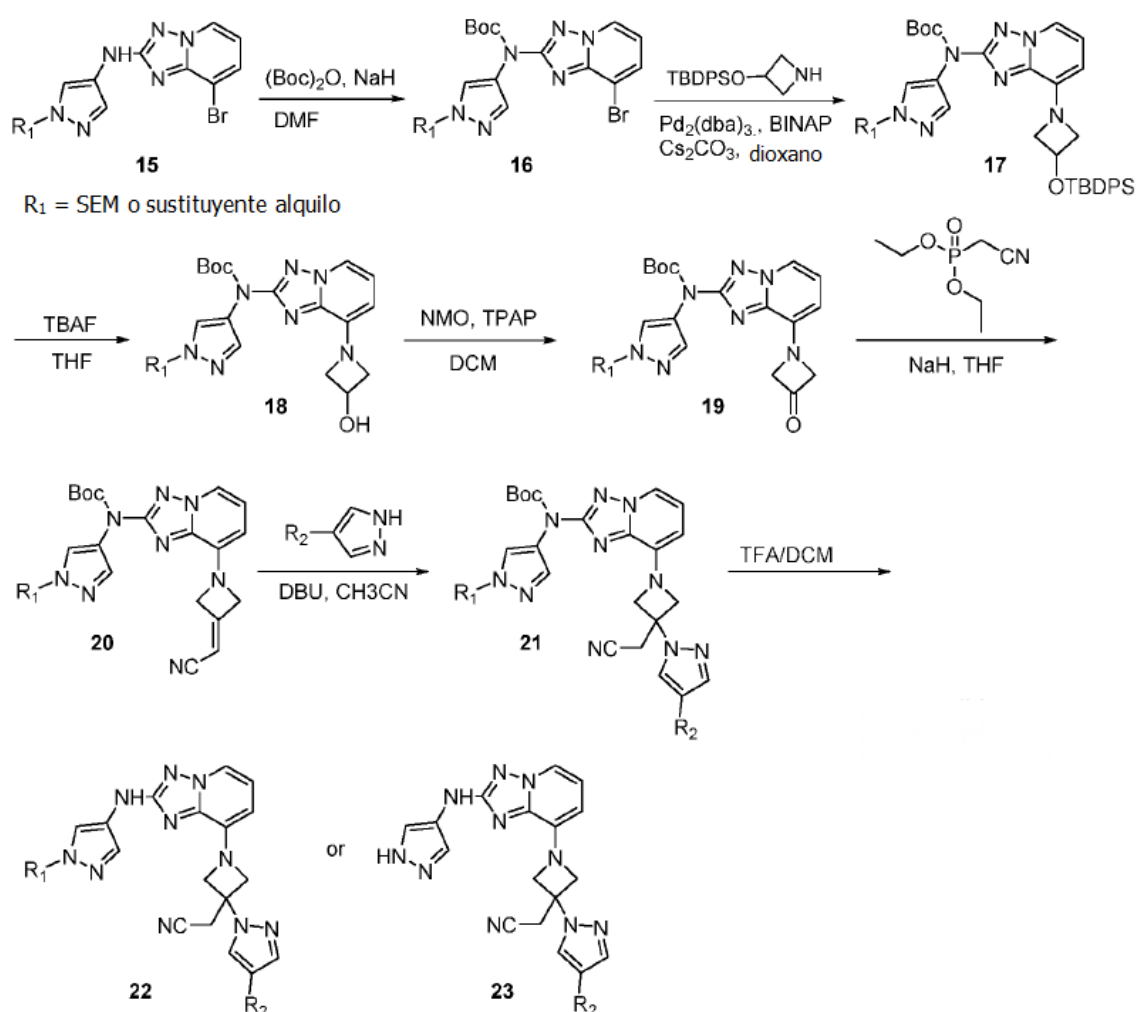
Pueden prepararse compuestos de fórmula 14 mediante métodos sintéticos generales, tal

20 como se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula 12 pueden sintetizarse mediante tratamiento del compuesto 11 con un catalizador, tal como, aunque sin limitación, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando,

tal como, aunque sin limitación, BINAP, y una base, tal como, aunque sin limitación, Cs_2CO_3 a una temperatura de aproximadamente 100°C y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h. La desprotección del grupo SEM de **12** bajo condiciones ácidas, seguido de la alquilación de un haluro de alquilo apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como, aunque sin limitación, DIPEA, en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, DMF, a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura ambiente y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h proporciona compuestos de fórmula **14**.

Esquema 3

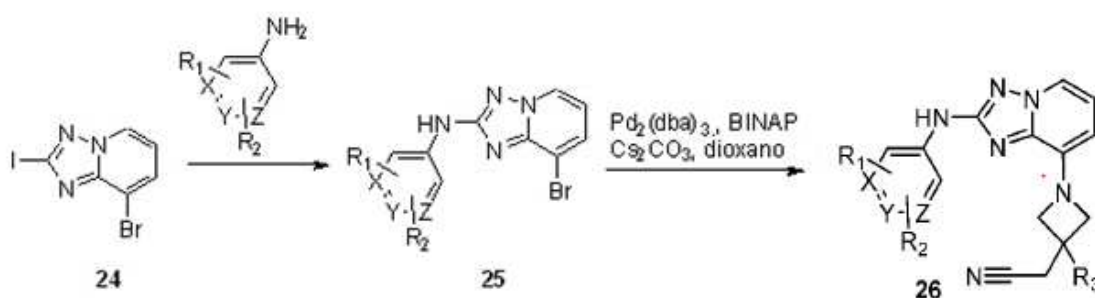


Pueden prepararse compuestos de fórmulas **22** y **23** mediante métodos sintéticos generales tal como se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula **16** pueden accederse mediante tratamiento de **15** con hidruro sódico y $(\text{Boc})_2\text{O}$ en un solvente orgánico, tal como, aunque sin limitación, DMF a

temperatura ambiente durante un tiempo de aproximadamente 2 h. El acoplamiento de 3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]azetidina y el compuesto **16** puede producirse utilizando un catalizador, tal como, aunque sin limitación, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando, tal como, aunque sin limitación, BINAP y una base, tal como, aunque sin limitación, Cs_2CO_3 a una temperatura de aproximadamente 100 °C y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h. La desprotección del grupo TBDPS (TBAF en THF a temperatura ambiente), seguido de la oxidación del alcohol resultante con un oxidante, tal como NMO/TPAP en un solvente orgánico, tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h. Los compuestos de fórmula **21** pueden obtenerse siguiendo la misma secuencia general que se describe de manera general en el Esquema 1. El tratamiento de **21** con un ácido, tal como, aunque sin limitación, TFA, a aproximadamente la temperatura ambiente durante un tiempo de aproximadamente 2 h proporcionó compuestos de fórmula **22** o **23**.

Esquema 4



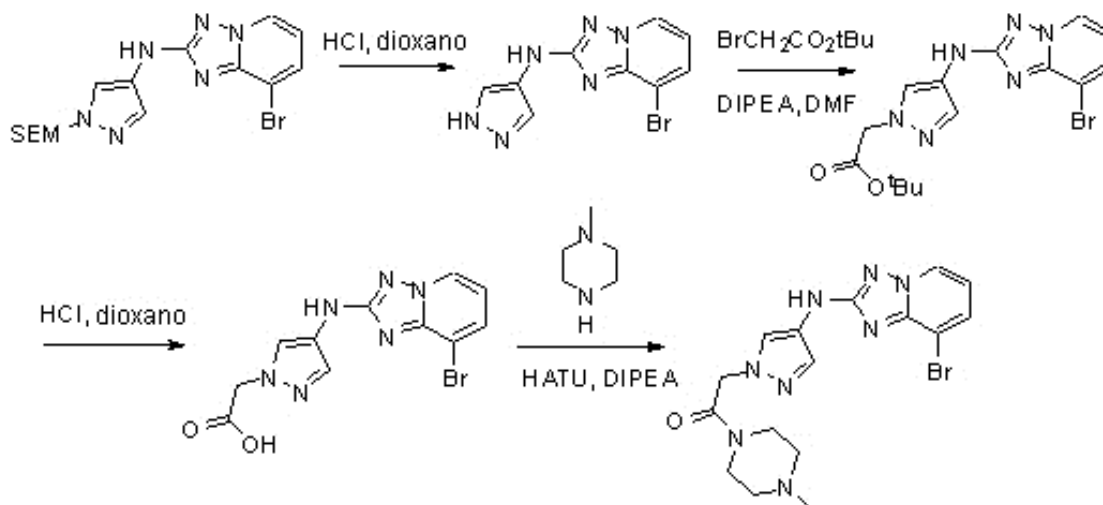
Pueden prepararse compuestos de fórmula **26** mediante métodos sintéticos generales, tal como se muestra en el Esquema 4.

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula **24** mediante tratamiento de **24** con una anilina de 5 o 6 elementos apropiadamente sustituida, un catalizador tal como, aunque sin limitación, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando tal como, aunque sin limitación, XantPhos y una base tal como, aunque sin limitación, Cs_2CO_3 a a aproximadamente 60 °C y durante un tiempo variable de entre 12 y 24 h. Pueden formarse compuestos de fórmula **26** a partir del acoplamiento de **25** con una azetidina apropiadamente sustituida tal como se indica de manera general en el Esquema 2.

Abreviaturas

	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO- <i>d6</i>	dimetilsulfóxido deuterado
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	g	gramo
10	HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HM-N	Isolute HM-N es una forma modificada de tierra diatomácea
	L	litro
15	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo
	mL	millilitro
	NaOH	hidróxido sódico
20	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidinén-acetona)paladio(0)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	TA	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
25	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	X-phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Intermediario A



2-[4-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona

5

A un matraz de fondo redondo de 2.000 ml se añadieron 800 ml de solución saturada de HCl en dioxano. Se añadió N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-pirazol-4-amina (documento nº WO 201532286A1, 100 g, 244 mmoles) en varios lotes. La solución se agitó durante 5 h a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Se añadió agua (600 ml) y se ajustó el valor del pH de la solución a 9 con solución acuosa al 20% de carbonato sódico. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se secaron, proporcionando 68,0 g de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1H-pirazol-4-amina en forma de un sólido blanco.

10

15

A un matraz de fondo redondo de 2.000 ml se añadió una solución de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1H-pirazol-4-amina (70,0 g, 250 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1.000 ml) seguido de DIPEA (98,0 g, 758 mmoles). Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (98,0 g, 502 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de 2.000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x1.000 ml de acetato de etilo y se agruparon las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con 1x1.000 ml de solución hipersalina. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1). Se agruparon las fracciones apropiadas y se

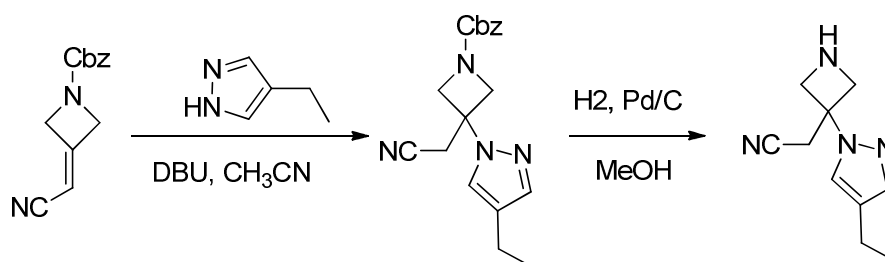
20

concentraron al vacío, proporcionando 80,1 g (81%) de 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido.

5 A un matraz de fondo redondo de 2.000 ml se añadió solución saturada de HCl (1 l) en dioxano, se añadió 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo (70,0 g, 178 mmoles) en varios lotes. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío y a este residuo se añadió una solución acuosa al 20% de Na₂CO₃ hasta que la mezcla alcanzó pH
10 ~5. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se secaron, proporcionando 35,1 g (58%) de ácido 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético como sólido amarillo.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió ácido 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acético (10,0 g, 29,6 mmoles),
15 N,N-dimetilformamida (200 ml), EDC·HCl (11,4 g, 59,6 mmoles), HOBT (8,04 g, 59,5 mmoles), DIPEA (15,3 g, 118 mmoles) y 1-metilpiperazina (5,95 g, 59,4 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 400 ml de DCM y la mezcla se lavó con
20 3x200 ml de solución de NaOH 0,5 M. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto en bruto se purificó mediante recristalización en 100 ml de DMC, resultando en 9,17 g (74%) de 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona en forma de sólido gris. CL/EM (método 1, IEP): [M+H]⁺ = 419.1, R_T = 1.12 min; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,44 (s, 1 H),
25 8,72 (dd, *J* = 6,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,89 (dd, *J* = 7,8, 6,9 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,48-3,45 (m, 4 H), 2,32-2,27 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H).

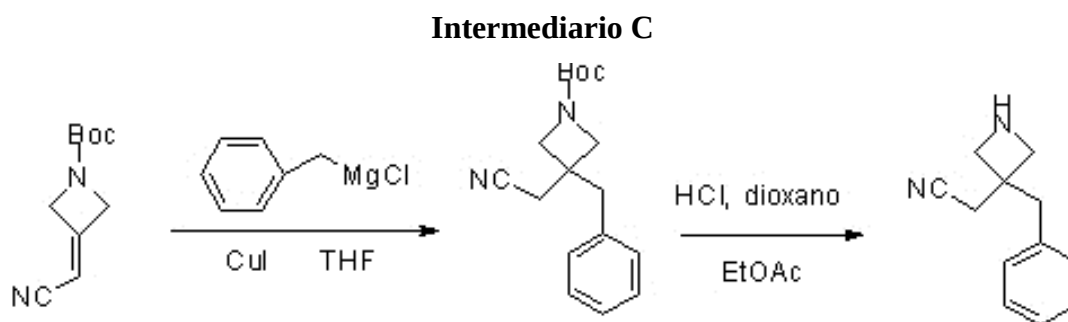
Intermediario B



2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo

A una solución de 3-(cianometilidén)azetidín-1-carboxilato de bencilo (2,40 g, 10,5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 4-etil-1H-pirazol (1,00 g, 10,4 mmoles) y DBU (1,08 g, 7,09 mmoles). La solución se agitó durante 3 h a 50°C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío, rindiendo 3,00 g (88%) de 3-(cianometil)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo en forma de un aceite amarillo pálido. CL/EM (Método 7, IEP): $[M+H]^+ = 325,2$, $R_T = 1,47$ min.

A una mezcla de Pd/C al 10% (100 mg) en metanol (15 ml) se añadió 3-(cianometil)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (3,00 g, 9,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (con balón). Se separó el catalizador mediante filtración. El filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (87/13). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron bajo vacío, proporcionando 1,60 g (91%) de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un aceite incoloro. CL/EM (método 7, IEP): $[M+H]^+ = 191,3$, $R_T = 0,65$ min.



2-(3-benzilazetidín-3-il)acetonitrilo

Una solución de cloruro de bencilmagnesio (5,00 ml, 1 M en THF) se añadió gota a gota a una mezcla de 3-(cianometilidén)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,57 mmoles) y CuI (196 mg, 1,02 mmoles) en THF (40 ml) bajo nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de 5 ml de agua. Los sólidos se separaron mediante filtración. El

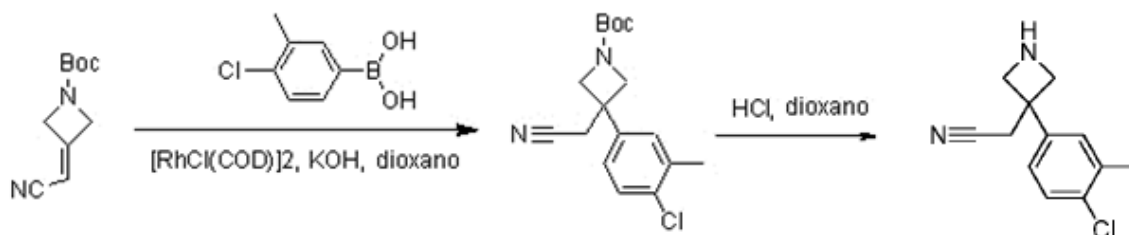
filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2/3). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron, proporcionando 460 mg (62%) de 3-bencil-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo.

5

Una solución de 3-bencil-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,803 mmoles), acetato de etilo (2,00 ml) y HCl/dioxano (8 ml, 4 M) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml). El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato sódico. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de DCM/MeOH (5/1) y se separaron los sólidos mediante filtración. A continuación, se filtró el filtrado, proporcionando 2-(3-bencilazetidín-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (200 mg). CL/EM (Método 7, IEP): $[M+H]^+ = 187.3$, $R_T = 0.67$ min.

15

Intermediario D



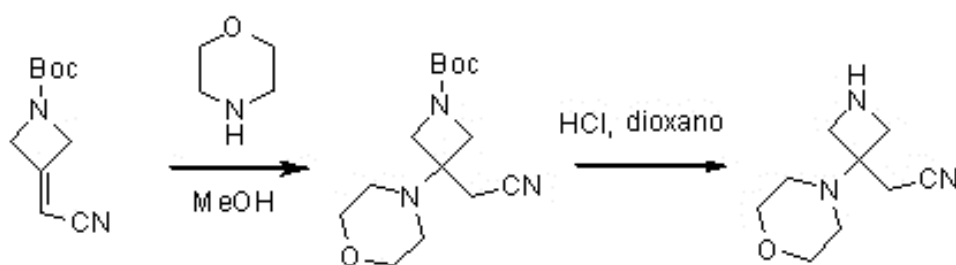
2-[3-(4-cloro-3-metilfenil)azetidín-3-il]acetonitrilo

A un vial de microondas de 30 ml purgado con nitrógeno se añadió $[Rh(COD)Cl]_2$ (40,0 mg, 0,081 mmoles), 3-(cianometilidén)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,57 mmoles), ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico (658 mg, 3,86 mmoles) e hidróxido potásico (217 mg, 3,86 mmoles) y dioxano (10,0 ml). A continuación, el recipiente de reacción se desgaseificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se irradió con un microondas durante 1 h a 100°C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 547 mg (66%) de 3-(4-cloro-3-metilfenil)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

25

Se añadió una solución de HCl dioxano 4 M (5 ml, 20 mmoles) a una solución de 3-(4-cloro-3-metilfenil)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (547 mg, 1,70 mmoles) en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 h a 25°C y se concentró al vacío. Se añadió agua (5 ml) y el valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato sódico. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se redisolvió en 10 ml de DCM y 10 ml de MeOH. Los sólidos se separaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando 2-[3-(4-cloro-3-metilfenil)azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un aceite amarillo (500 mg).

10

Intermediario E

2-[3-(morfolín-4-il)azetidín-3-il]acetonitrilo

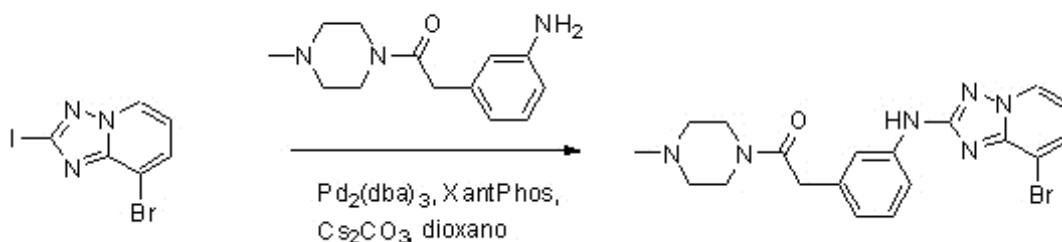
15

Una solución de 3-(cianometilidén)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1,03 mmoles) y morfolina (860 mg, 9,87 mmoles) en metanol (2 ml) se calentó hasta la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente, acetato de etilo al 50% en hexano-acetato de etilo al 100%). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 200 mg (69%) de 3-(cianometil)-3-(morfolín-4-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

20

25

Se añadió 3-(cianometil)-3-(morfolín-4-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,746 mmoles) a una solución de HCl dioxano 4 M (6,00 ml). La solución se agitó durante 15 h a 25°C y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato de potasio. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se redisolvió en 30 ml de DCM y 30 ml de MeOH. Se separaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró bajo vacío, proporcionando 260 mg de 2-[3-(morfolín-4-il)azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un sólido blanco.

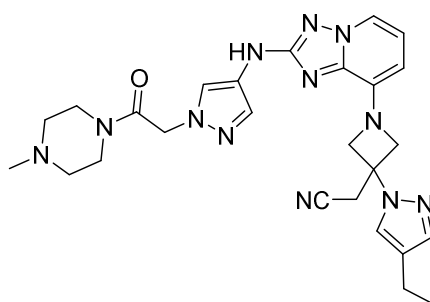
Intermediario F

2-[3-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)fenil]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona

5 A un vial de microondas de 8 ml purgado con nitrógeno se añadió 8-bromo-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (300 mg, 0,926 mmoles), Pd₂(dba)₃ (80,0 mg, 0,087 mmoles), 2-(3-aminofenil)-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona (200 mg, 0,857 mmoles), XantPhos (99,0 mg, 0,171 mmoles), Cs₂CO₃ (580 mg, 1,78 mmoles) y dioxano (7,00 ml). A continuación, el recipiente de reacción se desgasificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La

10 solución se agitó a 60°C durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (20/1), proporcionando 200 mg (54%) de 2-[3-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)fenil]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona en forma de un sólido amarillo.

15

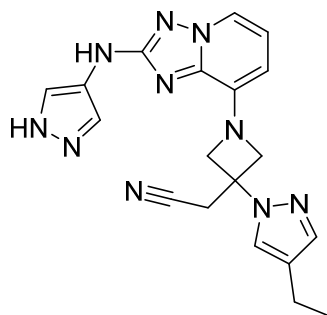
Ejemplo 1 (procedimiento general A)

2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-([1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

20 En un vial de microondas de 30 ml purgado con nitrógeno se introdujo 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona (**Intermediario A**, 1,50 g, 3,57 mmoles), Cs₂CO₃ (2,34 g, 7,18 mmoles),

Pd₂(dba)₃ (743 mg, 0,811 mmoles), BINAP (893 mg, 1,43 mmoles), dioxano (20,0 ml) y 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (**Intermediario B**, 682 mg, 3,58 mmoles). A continuación, el recipiente de reacción se desgasificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La solución se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (90/10). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₄OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15% hasta 45,0% en 8 min); Detector, UV 254/220 nm), proporcionando el compuesto del título (718 mg, 38%) en forma de un sólido blanquecino. CL/EM (método 1, IEP): [M+H]⁺=529,3, R_T=1,42 min; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,81(s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,63-3,54 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,50-2,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2 (procedimiento general B)



2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

En un tubo de microondas enjuagado con nitrógeno se introdujo Pd₂(dba)₃ (700 mg, 0,764 mmoles), BINAP (930 mg, 1,49 mmoles), dioxano (16,0 ml) Cs₂CO₃ (2,50 g, 7,67 mmoles), 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (**Intermediario B**, 850 mg, 4,46 mmoles) y N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-amina (1,50 g, 3,66 mmoles). El recipiente se desgasificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice,

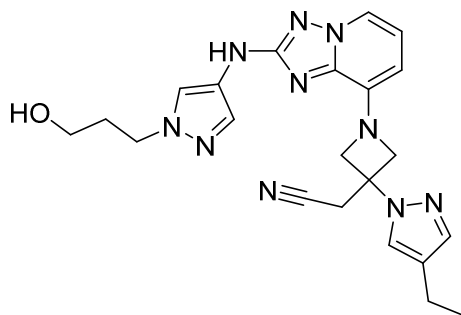
eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (gradiente, 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando 1,70 g (89%) de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un sólido amarillo.

5

A una solución de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (4,35 g, 8,38 mmoles) en diclorometano (400 ml) se añadió ácido trifluoroacético (40 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. Se redisolvió el residuo en diclorometano (50 ml) y se añadió DIPEA (2 ml). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (MeOH al 3%-5% en DCM) y las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (Column, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15,0% hasta 45,0% en 7 min); Detector, UV 254/220nm), proporcionando el compuesto del título (300,2 mg, 9,2%) en forma de un sólido blanco. CL/EM (método 2, IEP): [M+H]⁺=389,1, R_T=2,42 min; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,92-7,81 (ancho, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79-7,55 (ancho, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 3 (procedimiento general C)



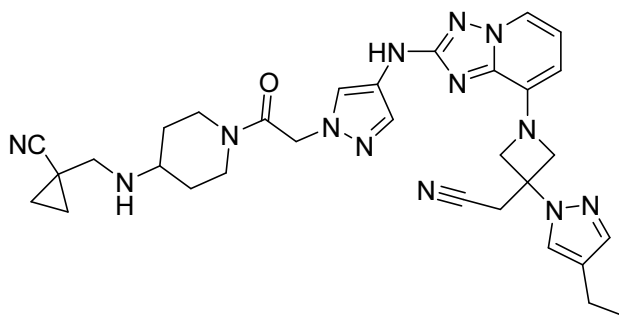
25

2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-[[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

A un matraz de 50 ml (enjuagado con nitrógeno) se añadió 3-bromopropán-1-ol (370 mg, 2,66 mmoles), 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1H-pirazol-4-il)amino]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (200 mg, 0,515 mmoles), Cs₂CO₃ (840 mg, 2,58 mmoles) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Column, XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₄OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15% hasta 45,0% en 7 min); Detector, UV 254/220 nm), proporcionando el compuesto del título (3,7 mg, 1,6%) en forma de un sólido blanco. CL/EM (método 3, IEP): [M+H]⁺=447,2, R_T=1,63 min. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,5, 6,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,55 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,65 Hz, 3H).

Ejemplo 4 (procedimiento general D)



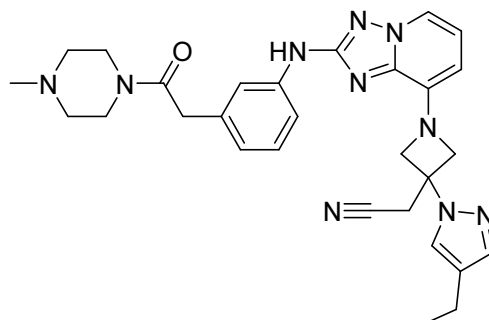
1-[[[(1-[2-[4-[(8-[3-(cianometil)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidín-4-il)amino]metil]ciclopropán-1-carbonitrilo

A 1-(2-bromoacetil)piperidín-4-ona (490 mg, 2,22 mmoles) en un matraz de fondo redondo se añadió a N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1H-pirazol-4-amina (300 mg, 1,07 mmoles), Cs₂CO₃ (1,08 g, 3,31 mmoles) y N,N-dimetilformamida (15,0 ml). La solución se agitó durante 1 h a 60°C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (20/1). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 1-[2-[4-[(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidín-4-ona en forma de un sólido amarillo (260 mg).

Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (820 mg, 3,86 mmoles) en partes a una solución de 1-[2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidín-4-ona (400 mg, 0,956 mmoles) y 1-(aminometil)ciclopropano-1-carbonitrilo (190 mg, 1,97 mmoles) en diclorometano (20 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 400 mg (84%) de 1-[[1-[2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidín-4-il)amino]metil]ciclopropano-1-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo.

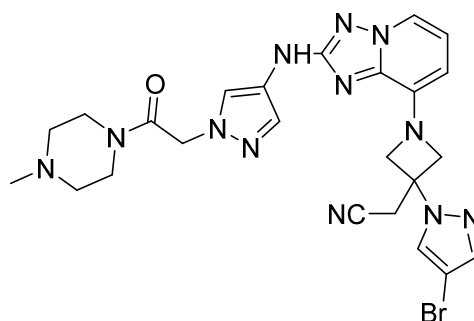
En un vial de microondas de 8 ml purgado con gas nitrógeno se introdujo 1-[[1-[2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidín-4-il)amino]metil]ciclopropano-1-carbonitrilo (100 mg, 0,201 mmoles), 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (**Intermediario B**, 50,0 mg, 0,263 mmol), Cs_2CO_3 (135 mg, 0,414 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42,0 mg, 0,041 mmoles), BINAP (51,0 mg, 0,082 mmoles) y dioxano (6,00 ml). El recipiente se desgasificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Column, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil, agua (NH_4OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15% hasta 50,0% en 10 min); Detector, UV 254/220 nm), proporcionando el compuesto del título (59,5 mg, 49%) en forma de un sólido blanco. CL/EM (método 4, IEP): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608,4$, $R_T = 2,03$ min; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 6,6, 6,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 5H), 0,98 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 5 (procedimiento general E)



2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-([3-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]fenil]amino)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

En un vial de microondas de 8 ml purgado con nitrógeno se introdujo 2-[3-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)fenil]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona (**Intermediario F**, 150 mg, 0,349 mmoles), 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (**Intermediario B**, 70,0 mg, 0,368 mmoles), Pd₂(dba)₃ (70,0 mg, 0,076 mmoles), BINAP (90,0 mg, 0,145 mmoles), Cs₂CO₃ (250 mg, 0,767 mmoles) y dioxano (6 ml). A continuación, el recipiente de reacción se desgaseificó y se llenó con nitrógeno 3 veces. La solución se agitó a 100°C durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (Column, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15,0% hasta 45,0% en 9 min); Detector, UV 254/220nm), proporcionando el compuesto del título (57,4 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. CL/EM (método 5, IEP): [M+H]⁺=539,4, R_T=2,45 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,5, 6,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,50 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 5H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 6 (procedimiento general F)

2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-([1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

5

Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 384 mg, 9,44 mmoles) en partes a una solución de 2-[4-([8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]amino)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-metilpiperazín-1-il)etán-1-ona (**Intermediario A**, 2,00 g, 4,77 mmoles) en DMF (30 ml) bajo nitrógeno a 0°C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente antes de añadir (Boc)₂O (2,10 g, 9,62 mmoles). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente de MeOH al 5% en DCM a MeOH al 10% en DCM). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío, proporcionando 2,20 g (89%) de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido. CL/EM (método 6, IEP): [M+H]⁺=519,2, R_T=0,96 min.

En un vial de microondas de 10 ml purgado con nitrógeno se introdujo N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,385 mmoles), Pd₂(dba)₃ (70.0 mg, 0.0760 mmol), BINAP (96,0 mg, 0,154 mmoles), 3-[(tert-butyldifenilsilil)oxy]azetidina (160 mg, 0,514 mmoles), Cs₂CO₃ (252 mg, 0,773 mmoles) y dioxano (4,00 ml). La solución resultante se agitó a 100°C durante la noche en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se concentró bajo vacío. La reacción se repitió siete veces a la misma escala que anteriormente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente de MeOH al 5% en DCM a MeOH al 10% en DCM). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío,

proporcionando N-(8-[3-[(tert-butyldifenilsilil)oxy]azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido (1,94 g). CL/EM (Método 6, IEP): $[M+H]^+ = 750,2$, $R_T = 1,40$ min.

5

Se añadió TBAF (2,70 ml, 1 M en THF, 2,70 mmoles) a una solución de N-(8-[3-[(tert-butyldifenilsilil)oxy]azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il)-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (2,00 g, 2,66 mmoles) en THF anhidro (30 ml) bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente de MeOH al 10% en DCM a MeOH al 20% en DCM). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío, proporcionando 1,35 g (99%) de N-[8-(3-hidroxiazetidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido.

15

Se añadió NMO (430 mg, 3,67 mg) a una solución de N-[8-(3-hidroxiazetidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (1,55 g, 3,03 mmoles) en diclorometano (30 ml) y TPAP (55,0 mg, 0,157 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente de MeOH al 10% en DCM a MeOH al 20% en DCM). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 765 mg (al 50%) de N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-N-[8-(3-oxoazetidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido.

20

25

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado con nitrógeno se introdujo (cianometil)fosfonato de dietilo (292 mg, 0,824 mmoles) en THF (10 ml). A esta solución se añadió hidruro sódico (60,0 mg, 1,50 mmoles, al 60% en aceite mineral) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mitad de la solución resultante se añadió a N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]-N-[8-(3-oxoazetidín-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]carbamato de terc-butilo (765 mg, 1,50 mmoles) en THF (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales a

30

temperatura ambiente. Se añadió agua (1 ml). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (6/1). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando N-[8-[3-(cianometilidene)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo pálido (635 mg, 79%). CL/EM (Método 6, IEP): $[M+H]^+ = 533,4$, $R_T = 1,01$ min.

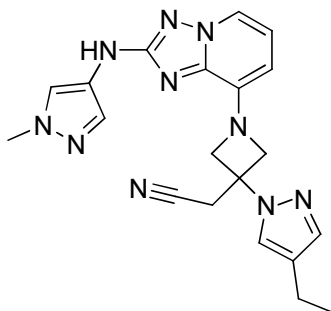
Se añadió 4-bromo-1H-pirazol (102 mg, 0,694 mmoles) a una solución de N-[8-[3-(cianometilidene)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (75,0 mg, 0,141 mmoles) en CH_3CN (5 ml) bajo nitrógeno. Se añadió DBU (15,0 mg, 0,0990 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (6/1). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron al vacío, proporcionando 85,0 mg (89%) de N-[8-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo pálido.

Se añadió ácido trifluoroacético (0,40 ml) gota a gota a una solución de N-[8-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-N-[1-[2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil]-1H-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (75,0 mg, 0,110 mmoles) en diclorometano (8,00 ml). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío antes de la adición de DCM (5 ml) y DIPEA (0,20 ml). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente de MeOH al 10% en DCM a MeOH al 20% en DCM). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil, agua (NH_4OH al 0,05%) y ACN (ACN al 15% hasta 45,0% en 7 min); Detector, UV 254/220 nm), proporcionando el compuesto del título (18,3 mg, 29%) en forma de un sólido blanquecino. CL/EM (método 1, IEP): $[M+H]^+ = 581,2$, $R_T = 1,43$ min. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ

(ppm) 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,8, 6,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,53-2,39 (m, 4 H), 2,30 (s, 3H).

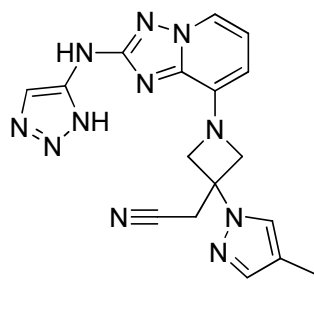
5

Ejemplo 127 (procedimiento general G)



2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

A una solución de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-amine (1,00 g, 3,41 mmoles, Intermediario G) en dioxano (12,0 ml) se añadió 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (780 mg, 4,10 mmoles, Intermediario B), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (710 mg, 0,686 mmoles), BINAP (852 mg, 1,36 mmoles) y Cs₂CO₃ (2,23 g, 6,84 mmoles) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante la noche en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1~3/1). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPCL prep. bajo las condiciones siguientes: Column, columna XBridge Prep C18 OBD, 30*100 mm, 5 µm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 10 mmoles/l) y ACN (ACN al 25,05% hasta 57,0% en 5 min); Detector, UV 254/220 nm, seguido de la recristalización en t-BuOMe (3 ml/100 mg), proporcionando 714 mg (52%) de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un sólido blanquecino. CL/EM (método 2, IEP): [M+H]⁺=403,2, R_T=2,71 min; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8,01 (dd, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,0, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,55 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 152 (procedimiento general h)

2-(1-(2-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-yl)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-yl)azetidín-3-yl)acetonitrilo

5 A una solución de 5-nitro-1H-1,2,3-triazol (300 mg, 2,63 mmoles) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió hidruro sódico (215 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 5,37 mmoles). A continuación, se añadió [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (700 mg, 4,19 mmoles) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se desactivó mediante la adición de 1
10 ml de agua. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4), obteniendo 400 mg (62%) de 5-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol en forma de un sólido amarillo. CCF: $R_f = 0,3$; acetato de etilo/hexano = 1/8.

15 A una solución de 5-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol (400 mg, 1,63 mmoles) en etanol (20 ml) y agua (2,0 ml) se añadió NH_4Cl (710 mg, 13,2 mmoles) y polvos de hierro (740 mg, 13,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90°C en un baño de aceite, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una
20 columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (4:1), proporcionando 300 mg (85%) de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-amina en forma de aceite amarillo. CCF: $R_f = 0,3$; acetato de etilo/hexano = 1/1.

25 A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-amina (250 mg, 1,16 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió XantPhos (75,0 mg, 0,130 mmoles), 8-bromo-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (450 mg, 1,38 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (60,0 mg, 0,0580 mmoles) y Cs_2CO_3 (800 mg, 2,45 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla

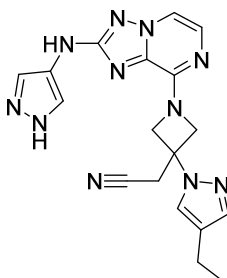
resultante se agitó durante la noche a 70°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1), obteniendo 200 mg (42%) de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-amina en forma de un sólido amarillo. CCF: R_f = 0,3; acetato de etilo/hexano = 1/1.

A una solución de N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-amine (100 mg, 0,244 mmoles) en dioxano (5,0 ml) se añadió BINAP (33,0 mg, 0,0530 mmoles), 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo (55,0 mg, 0,289 mmoles), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (30,0 mg, 0,0290 mmoles) y Cs_2CO_3 (160 mg, 0,491 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite y se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1), proporcionando 80 mg (63%) de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un sólido amarillo. CCF: R_f = 0,3; acetato de etilo/hexano = 2/1.

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-5-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (80,0 mg, 0,154 mmoles) en diclorometano (10 ml). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con DIPEA. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (4:1). Se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. bajo las condiciones siguientes (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Column, columna XBridge Shield RP_{18} OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_3H_2O al 0,05%) y ACN (ACN al 15,0% hasta 55,0% en 10 min); Detector, UV 254/220 nm, obteniendo 20 mg (33%) de 2-[3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-8-il]azetidín-3-il]acetonitrilo en forma de un sólido blanco. CL/EM (método 3, IEP): $[M+H]^+ = 390,2$, $R_T = 1,52$ min; RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 14,19 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 6,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H),

6,88 (dd, $J = 7,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,47 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 153 (procedimiento general I)



2-(1-(2-((1H-pirazol-4-yl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-yl)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

A una solución de 3-cloropirazín-2-amina (2.000 mg, 15,4 mmoles) en dioxano (80 ml) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (2.227 mg, 2,01 ml, 16,98 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL/EM (método A, IEP): $[M+H]^+ = 261,0$, $R_T = 1,17$ min.

A una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (5.364 mg, 77,19 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (8,08 ml, 46,31 mmoles) en etanol (24 ml) y metanol (24 ml), se añadió la solución de N-[(3-cloropirazín-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo (4.024 mg, 15,44 mmoles) en etanol (24 ml) y metanol (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-amina (725 mg, 28%) en forma de un sólido pardo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL/EM (método A, IEP): $[M+H]^+ = 170,2$, $R_T = 1,01$ min. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,71 (s, 2H). El rendimiento total era de 28% tras dos etapas.

Una solución de 2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (185 mg, 0,97 mmoles), 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-2-amina (181 mg, 1,07 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (1,36 ml, 7,78 mmoles) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 180°C en un tubo de microondas durante 40 minutos. Tras completarla, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, metanol a 0%-20% en diclorometano), proporcionando 2-(1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (110 mg, 35%) en forma de un sólido blanquecino. CL/EM (método A, IEP): $[M+H]^+ = 324,2$, $R_T = 1,28$ min.

A una solución de 2-(1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)-3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (188 mg, 0,58 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (425 mg, 2,23 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (318 mg, 1,92 mmoles) y nitrito sódico (101 mg, 1,46 mmoles) en agua (1,5 ml) a 24°C. Tras 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla de 100-200, metanol al 0-20% en diclorometano), proporcionando 2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (115 mg, 46%) en forma de un sólido naranja pálido. CL/EM (método A, IEP): $[M+H]^+ = 435,1$, $R_T = 1,56$ min.

Tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (8,0 mg, 0,0092 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5,0 mg, 0,0092 mmoles), carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmoles), acetato de paladio (ii) (2 mg, 0,0092 mmoles), 2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (40 mg, 0,092 mmoles), 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-amina (79 mg, 0,37 mmoles) se añadieron a un vial con tapa enroscable. A continuación, se purgó el vial de reacción con nitrógeno durante 5 min. Se disolvieron los sólidos en 1,4-dioxano (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (1 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno. El vial se introdujo en un bloque térmico a 90°C y se dejó bajo agitación durante 1 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo y se filtró a través de Celite. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash de columna (gel de sílice, metanol al 0% a 20% en diclorometano),

proporcionando 2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (23 mg, 48%). CL/EM (método A, IEP): $[M+H]^+ = 520,3$, $R_T = 1,78$ min.

5 A una solución de 2-(3-(4-etil-1H-pirazol-1-il)-1-(2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (15 mg, 0,029 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla de reacción se concentró a sequedad. A este residuo se añadió
10 diclorometano (0,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,02 ml). La solución resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50% en agua + hidróxido amónico al 0,1%, Gemini-NX C18 5 μm , 110 A, 50 x 30 mm, 10 min), proporcionando 2-(1-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazín-8-il)-3-(4-
15 etil-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (5 mg, 36%). CL/EM (método 8, IEP): $[M+H]^+ = 309,2$, $R_T = 1,37$ min. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 2H), 4,70 – 4,63 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

20

Condiciones de CL/EM

CL/EM Método 1:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 μm), elución con solvente A: agua + ácido
25 trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,0	95	5
2,20	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

CL/EM Método 2:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 µm), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

5 Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,2	95	5
3,50	1,2	30	70
3,70	1,2	0	100
4,50	1,2	0	100
4,75	1,2	95	5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

CL/EM Método 3:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 µm), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

10

Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,2	95	5
2,00	1,2	5	95
2,70	1,2	5	95
2,75	1,2	95	5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

15

CL/EM Método 4:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 µm), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

Gradiente:

20

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,0	80	20
3,00	1,0	60	40
3,60	1,0	0	100
4,60	1,0	0	100
4,80	1,0	95	5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

CL/EM Método 5:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack

- 5 XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 μ m), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,0	95	5
3,50	1,0	30	70
3,80	1,0	0	100
4,60	1,0	0	100
4,75	1,0	95	5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

- 10 CL/EM Método 6:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack

XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 μ m), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,2	95	5
1,10	1,2	0	100
1,70	1,2	0	100

1,75 1,2 95 5

Detección - UV (254 nm) y ELSD

CL/EM Método 7:

HPLC SHIMADZU 20A con una columna de fase inversa C18 (50 x 3,0 mm Shim-pack

- 5 XR-ODS, tamaño de partícula: 2,2 μm), elución con solvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; solvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05%.

Gradiente:

Gradiente - Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,01	1,0	95	5
1,20	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,30	1,0	95	5

CL/EM Método 8:

- 10 SHIMADZU LCMS-2020 con una columna de fase inversa C18 (Waters BEH 30 x 2,1mm, tamaño de partícula: 1,7 μm), elución con solvente A: agua + ácido fórmico al 0,1%; solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

Gradiente – Tiempo (min)	caudal ml/min	% de A	% de B
0	0,7	98	2
2	0,7	2	98
2,19	0,7	2	98
2,2	0,7	98	2
2,5	0,7	98	2

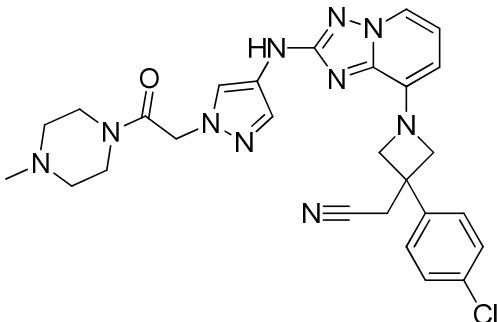
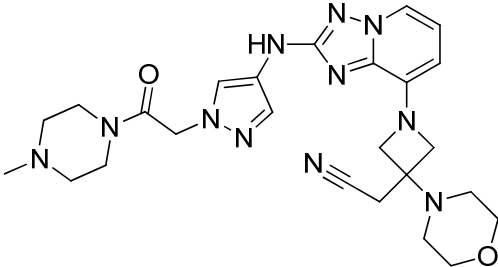
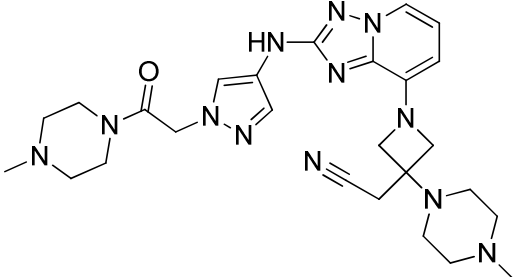
Detección - UV (254 nm)

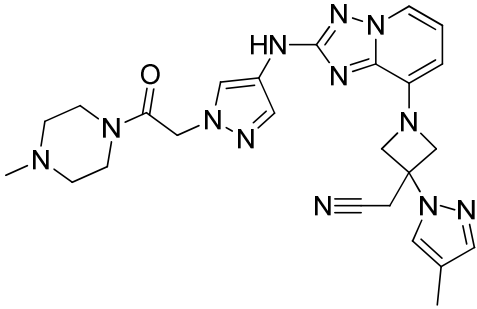
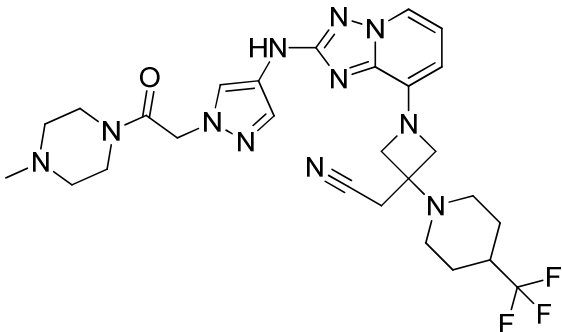
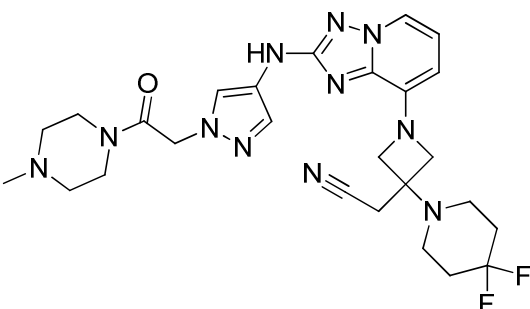
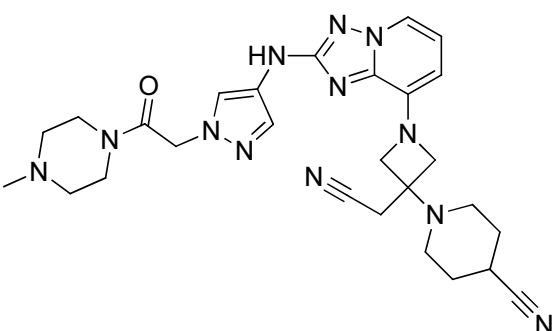
- 15 Se registraron los espectros de RMN ^1H a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Bruker Avance III 300 (300 MHz) con una sonda de líquidos Broadband de

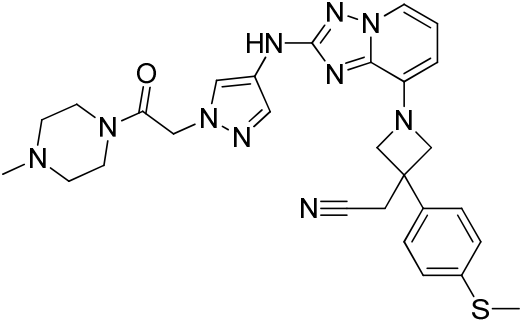
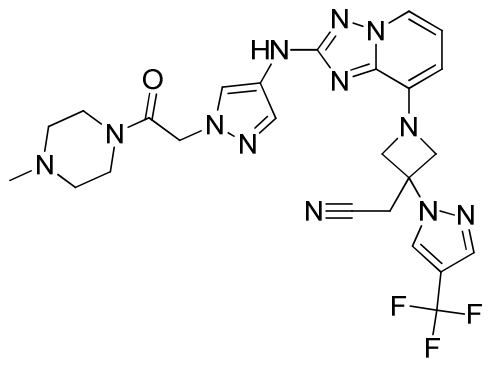
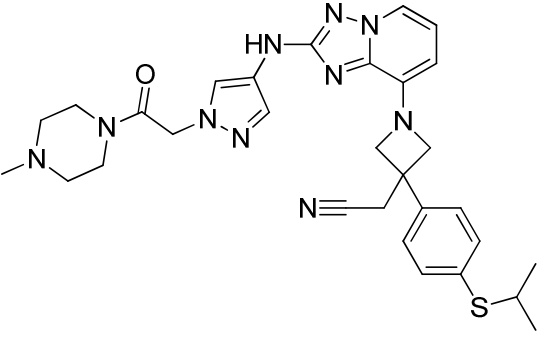
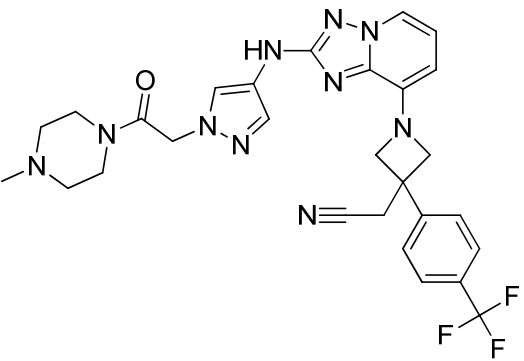
5 mm BBFO con ATM+Z y un espectrómetro Bruker Avance III HD (400 MHz) con una sonda de líquidos Broadband de 5 mm BBFO con ATM+Z.

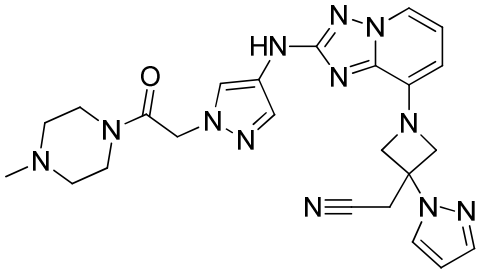
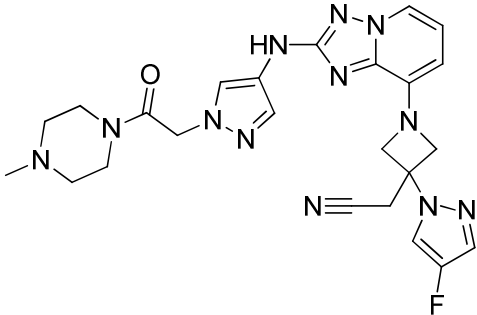
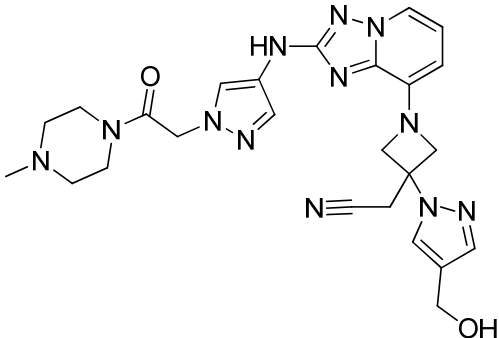
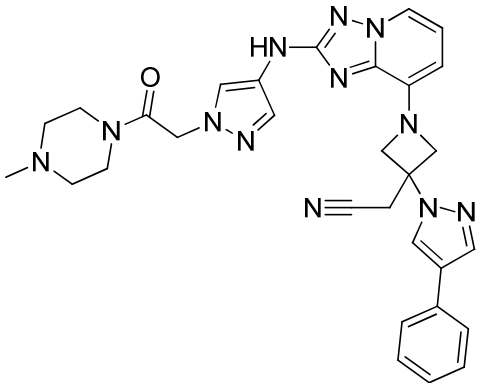
Se prepararon los ejemplos en la tabla a continuación, utilizando métodos similares a los descritos anteriormente. Los compuestos indicados como utilizando el Procedimiento general A pueden prepararse mediante acoplamiento del Intermediario A u otra N-[8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-2-il]-1H-pirazol-4-amina sustituida con diversos intermediarios azetidina. Pueden prepararse diferentes clases de intermediario azetidina mediante los métodos generales descritos anteriormente.

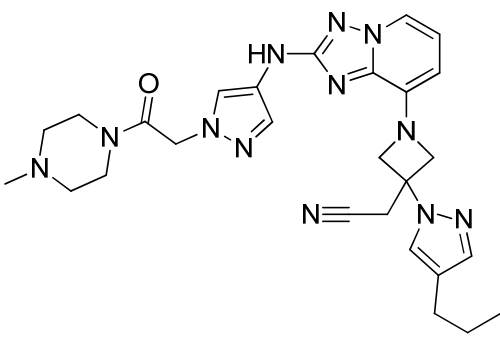
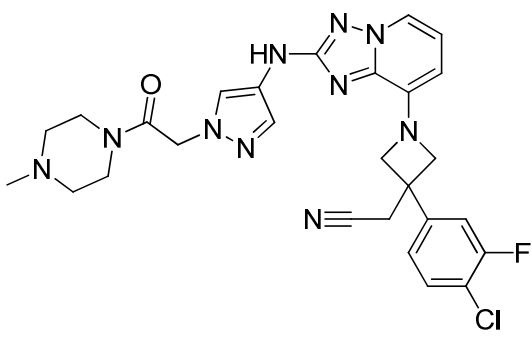
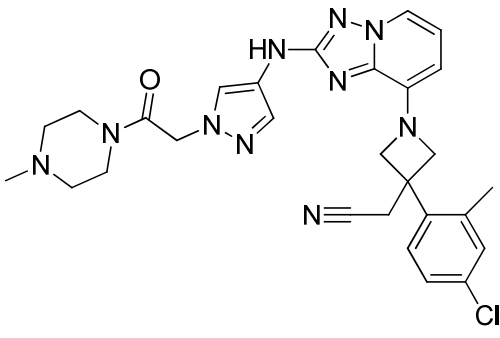
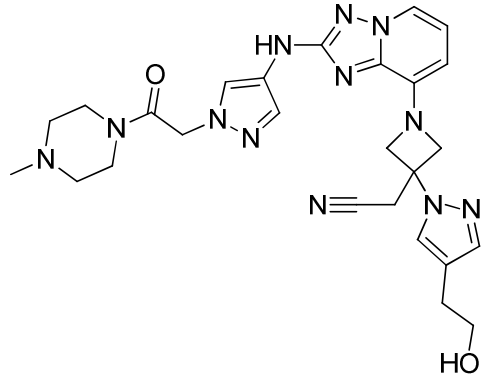
10

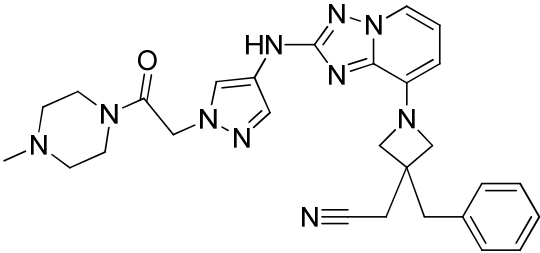
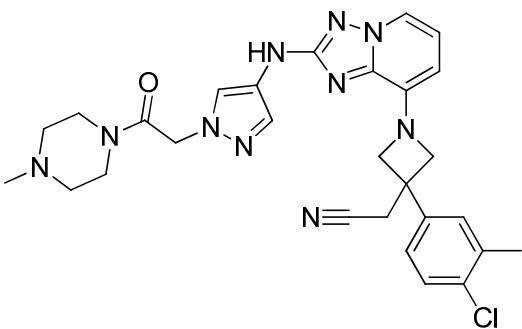
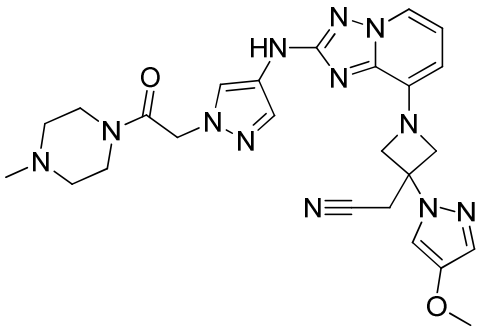
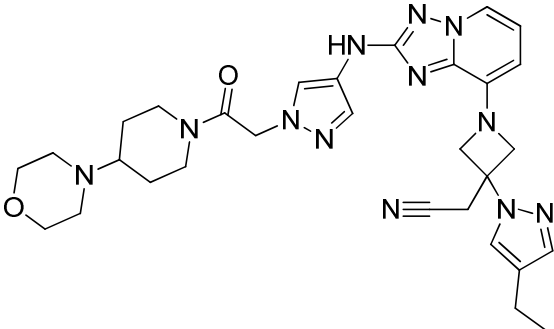
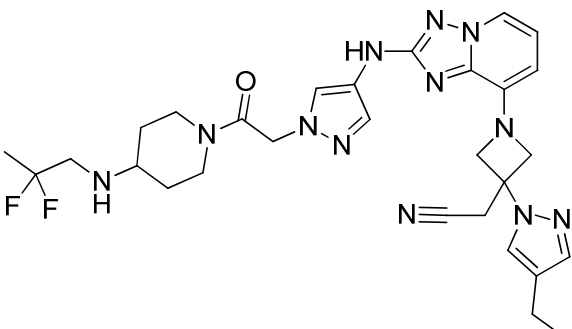
Ej.	Procedimiento general	Estructura	m/z
7	A		545,3
8	A		520,4
9	A		533,4

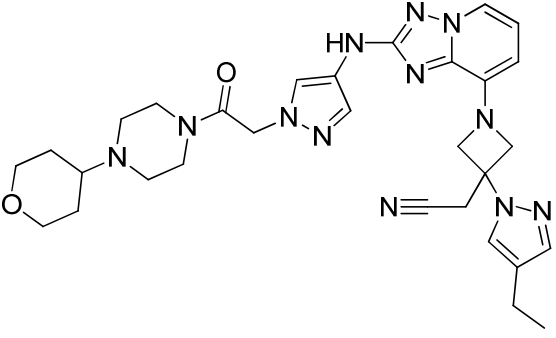
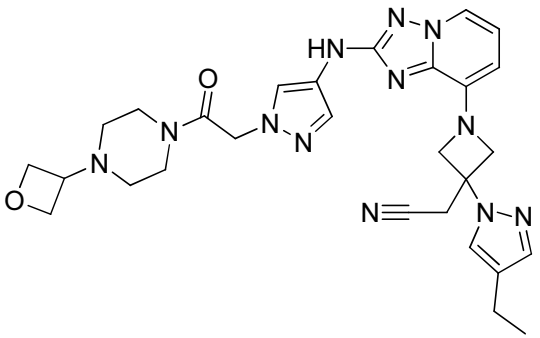
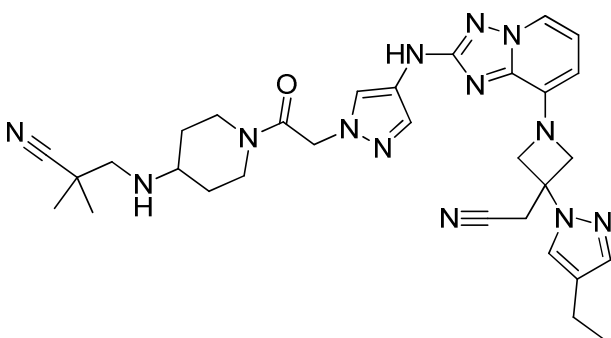
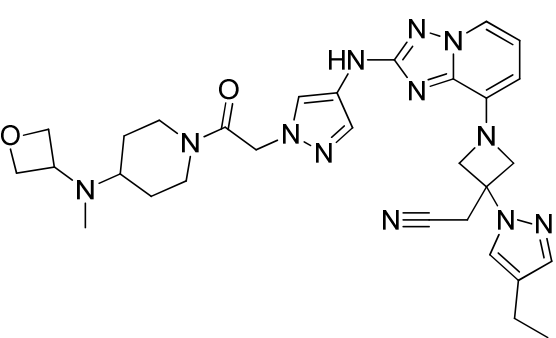
10	A		515,4
11	A		586,4
12	A		554,4
13	A		543,4

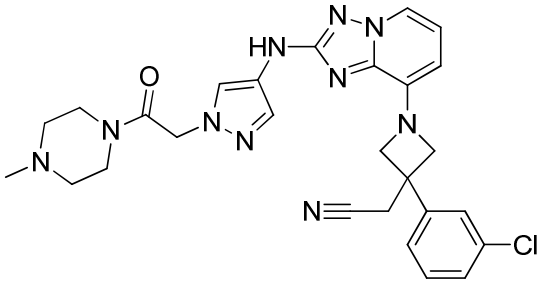
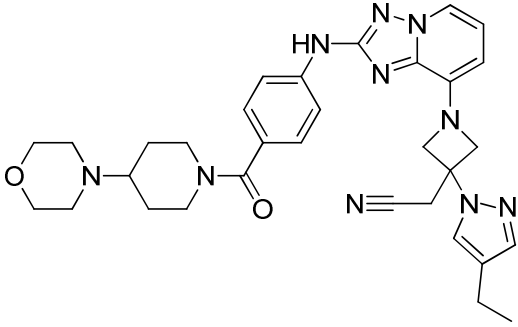
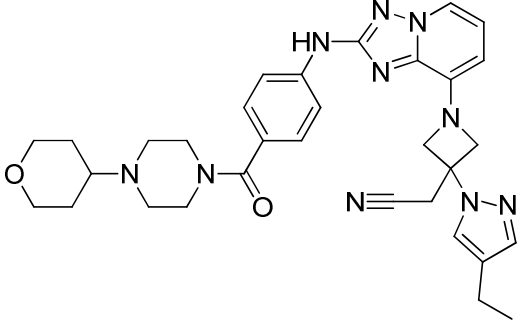
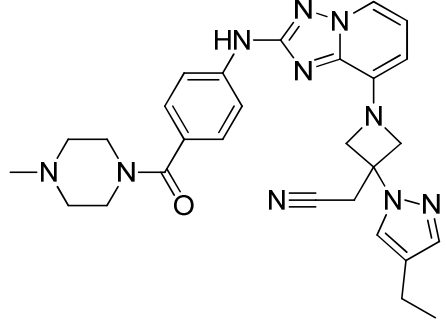
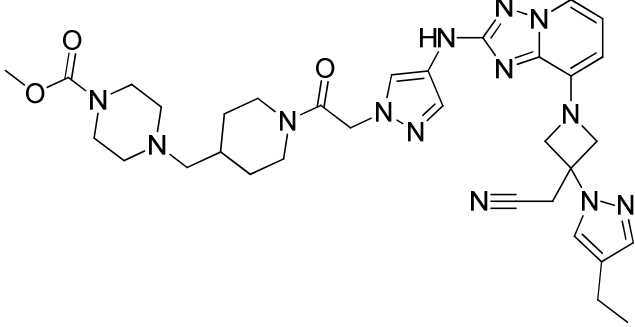
14	A		557,3
15	A		569,3
16	A		585,4
17	A		579,4

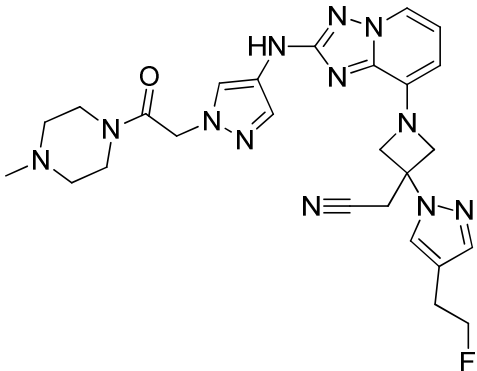
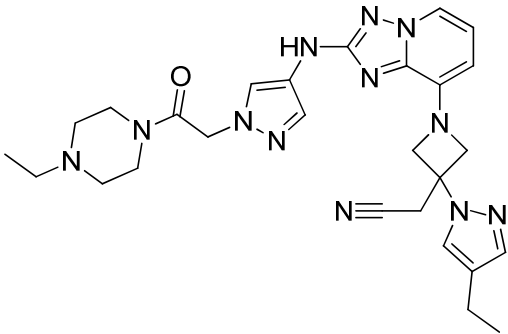
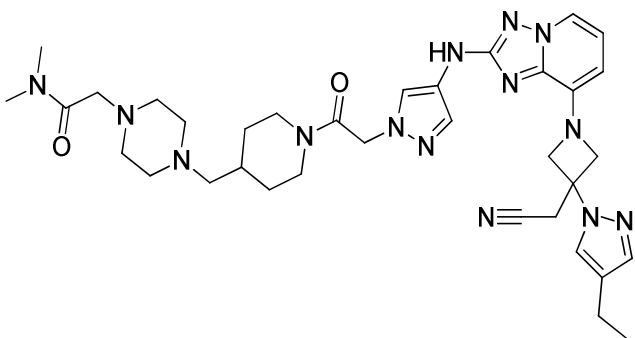
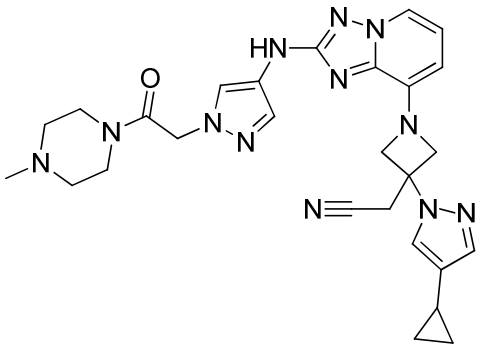
18	A		501,3
19	A		519,3
20	A		531,3
21	A		577,4

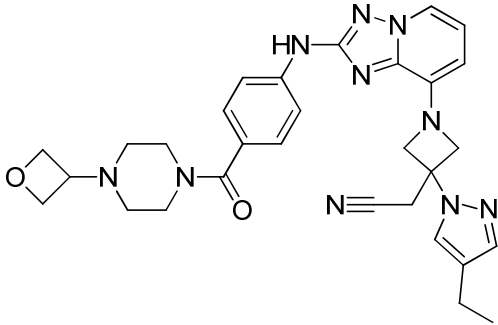
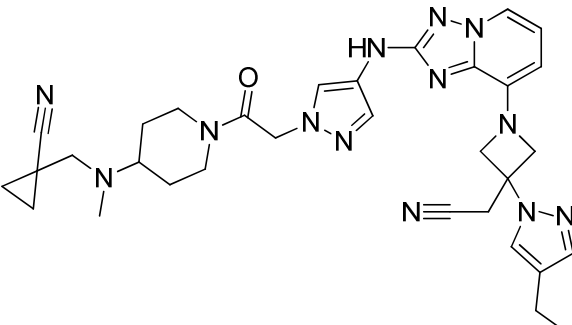
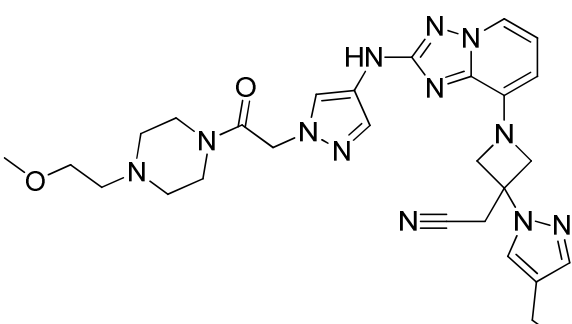
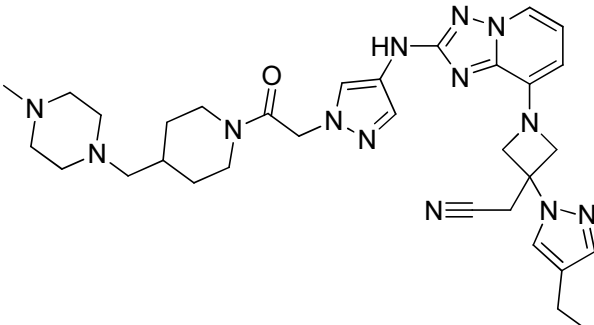
22	A		543,4
23	A		563,3
24	A		559,3
25	A		545,3

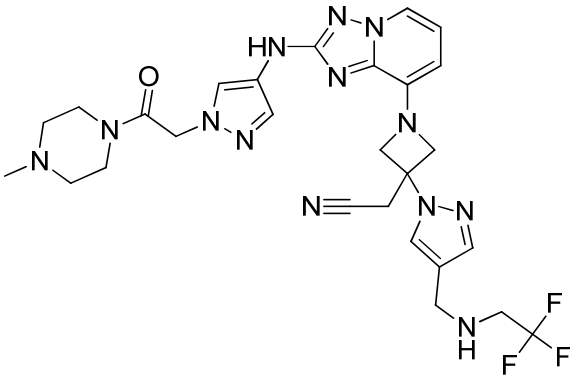
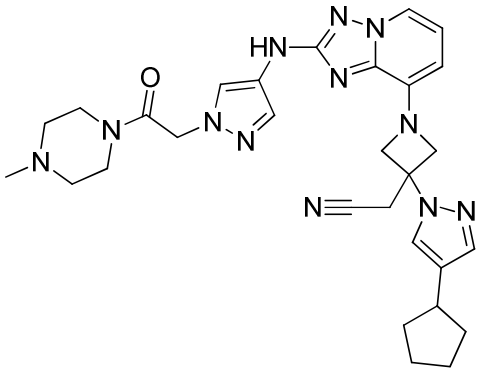
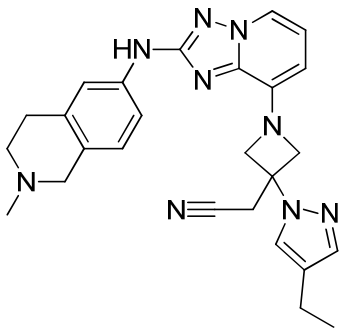
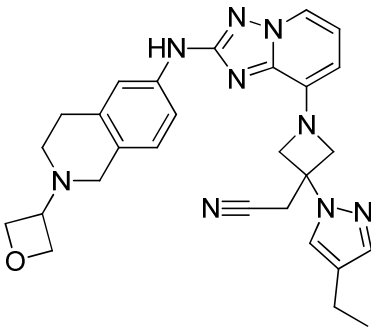
26	A		525,4
27	A		559,3
28	A		531,4
29	A		599,3
30	D		607,4

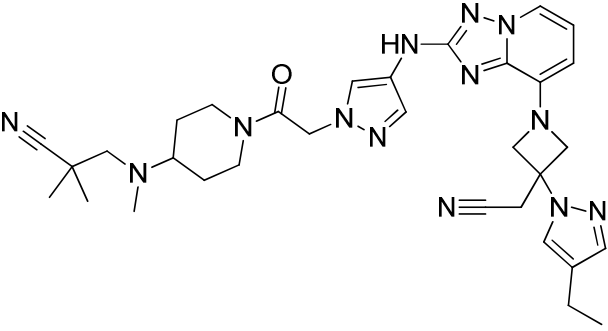
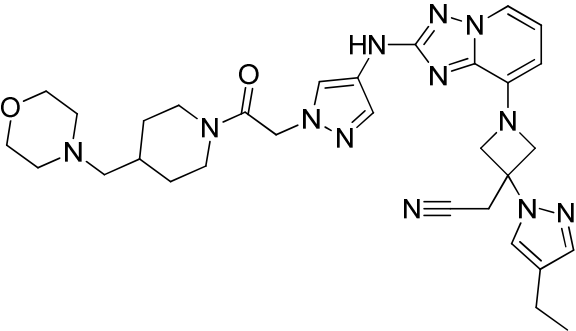
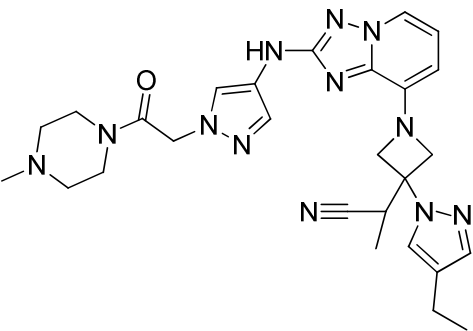
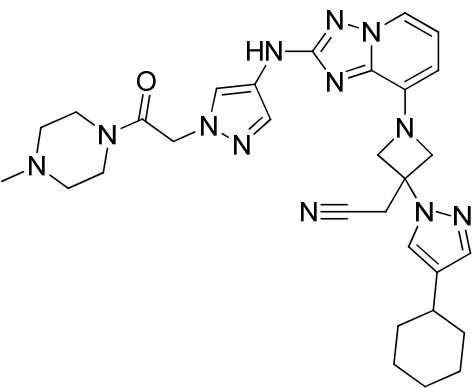
31	A		599,4
32	A		571,3
33	D		610,3
34	A		599,4

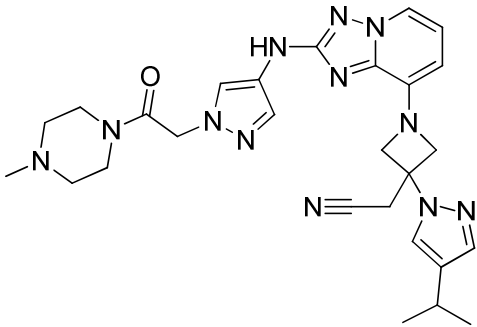
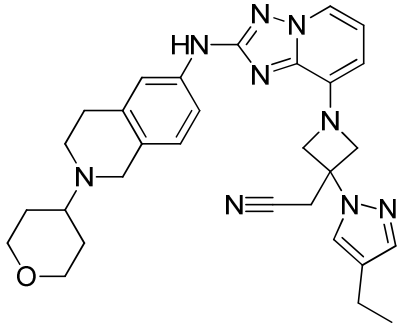
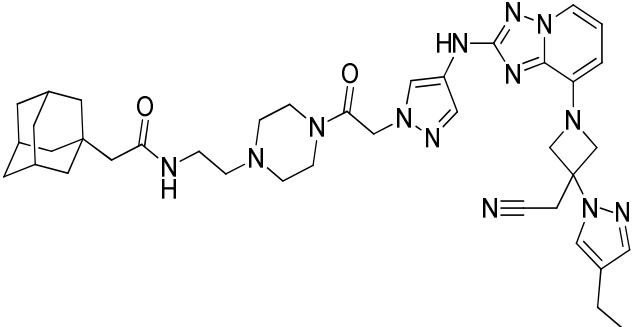
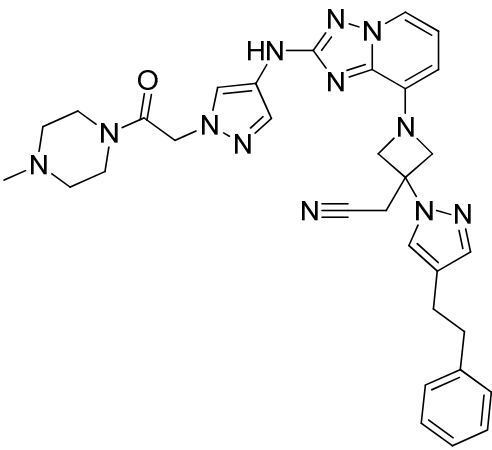
35	A		545,3
36	E		595,3
37	E		595,3
38	E		525,3
39	A		670,3

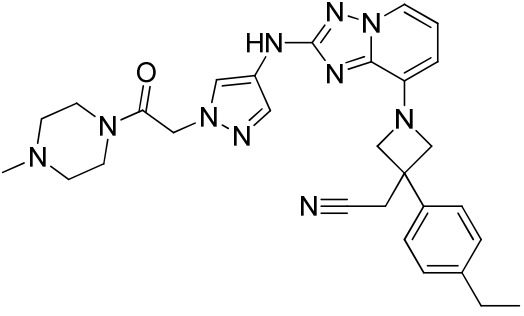
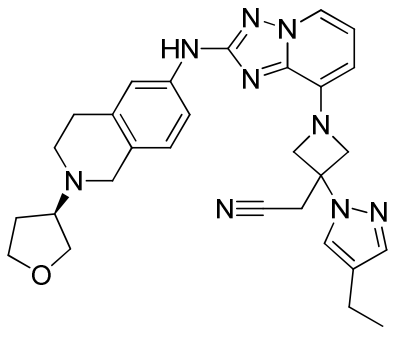
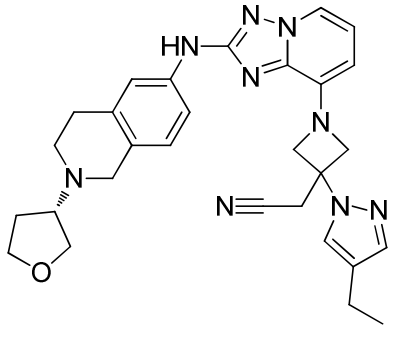
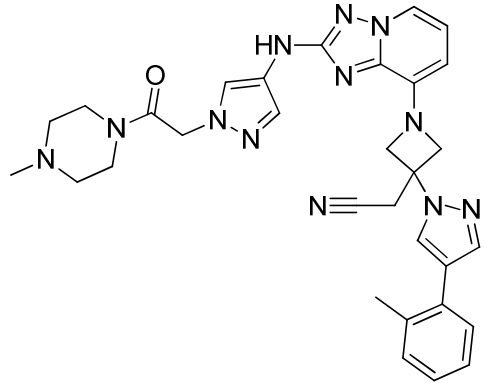
40	A		547,3
41	A		543,3
42	A		697,4
43	A		541,3

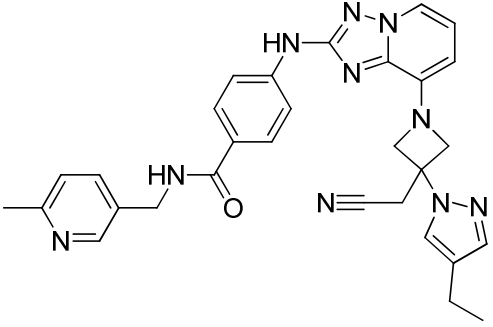
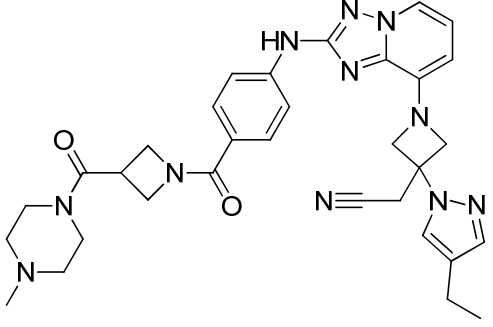
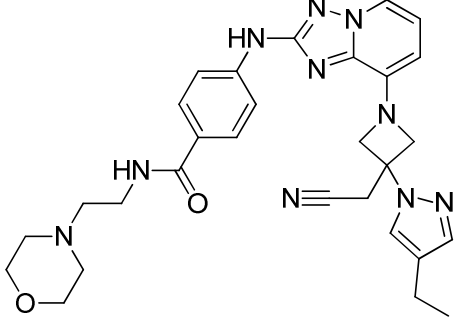
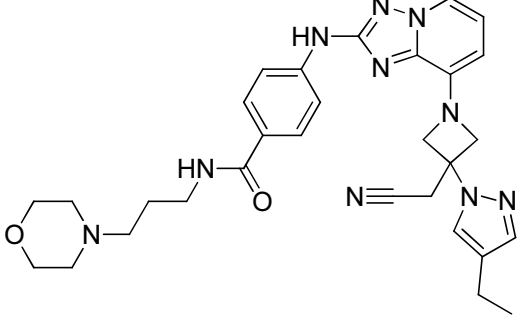
44	E		567,4
45	D		622,5
46	A		573,3
47	A		626,5

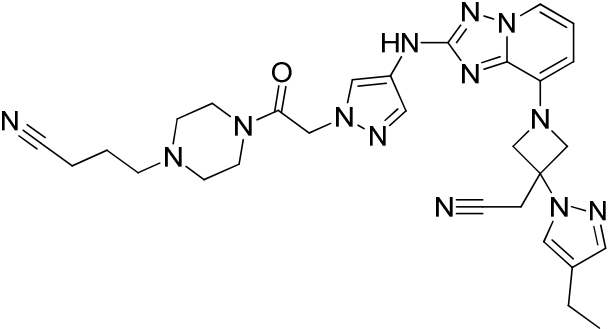
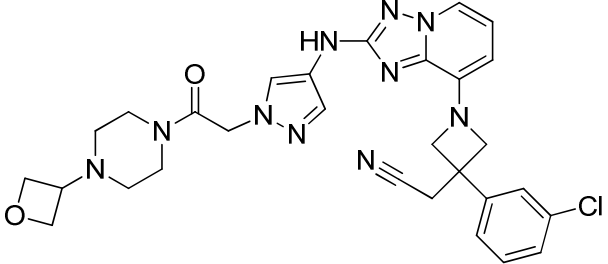
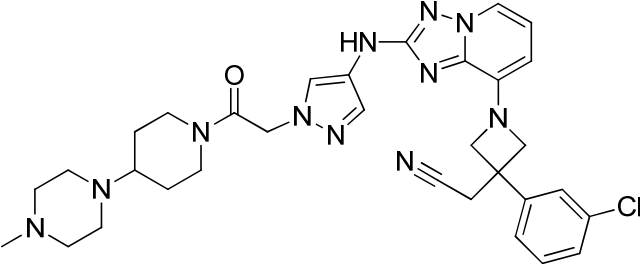
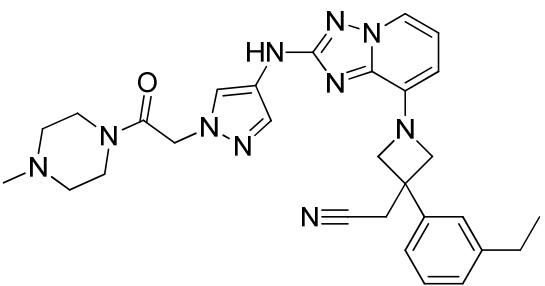
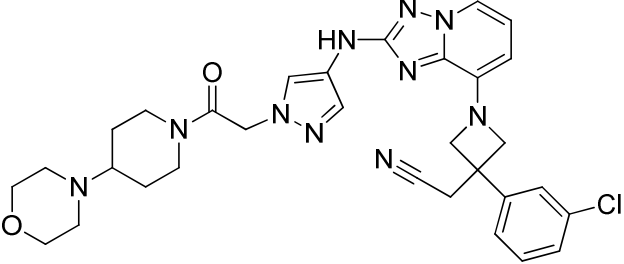
48	A		612,3
49	A		569,4
50	E		468,3
51	E		510,3

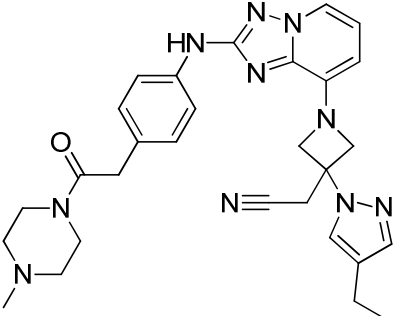
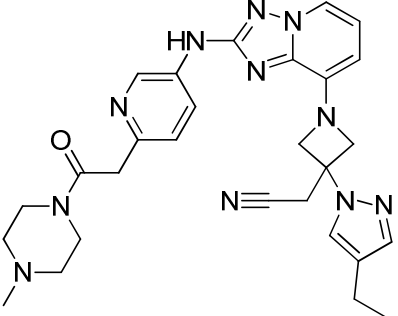
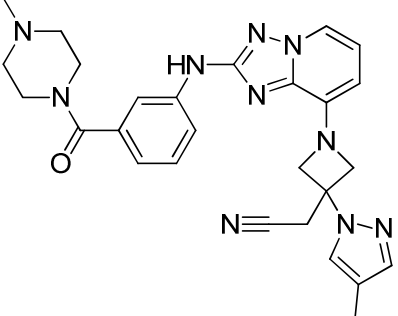
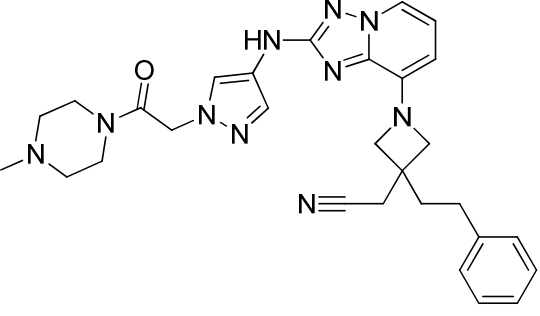
52	D		624,5
53	A		613,4
54	A		543,3
55	A		583,3

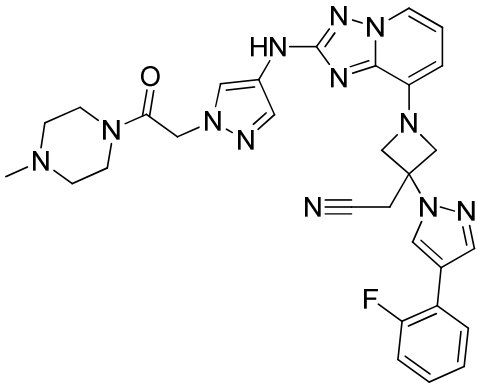
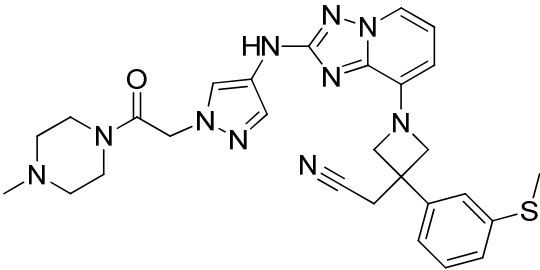
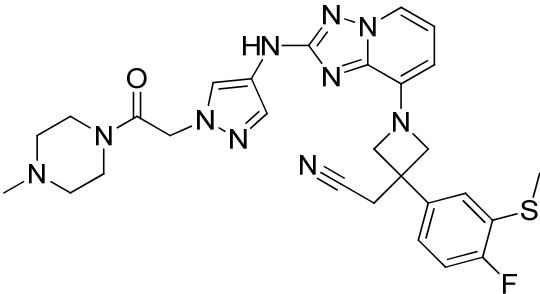
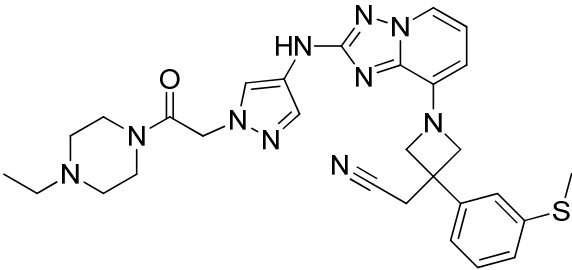
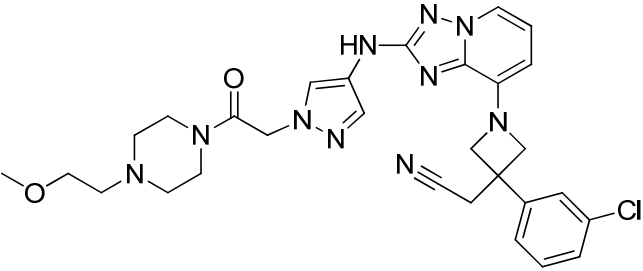
56	A		543,4
57	E		538,4
58	A		734,5
59	A		605,4

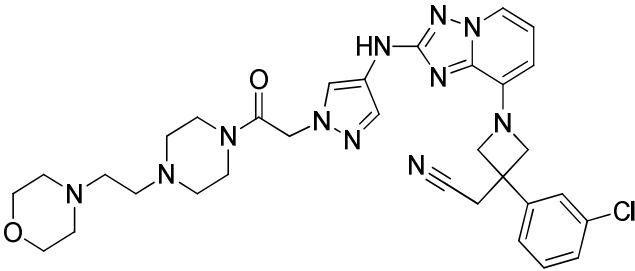
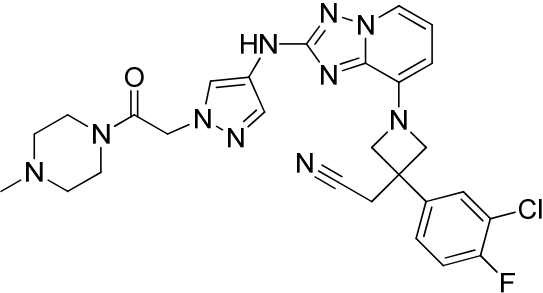
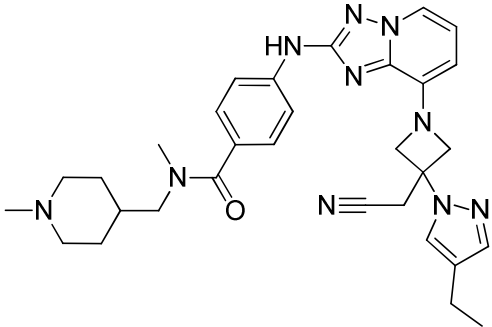
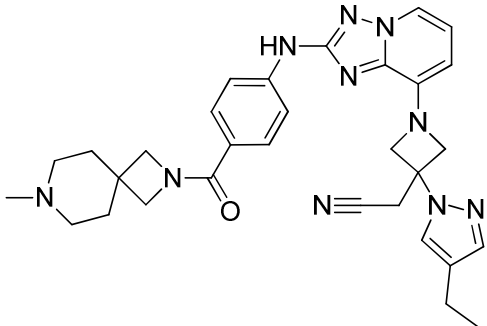
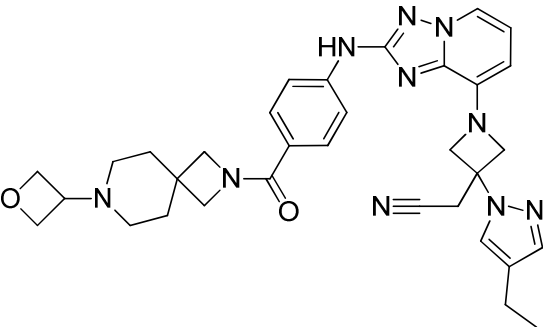
60	A		539,3
61	E		524,4
62	E		524,4
63	A		591,4

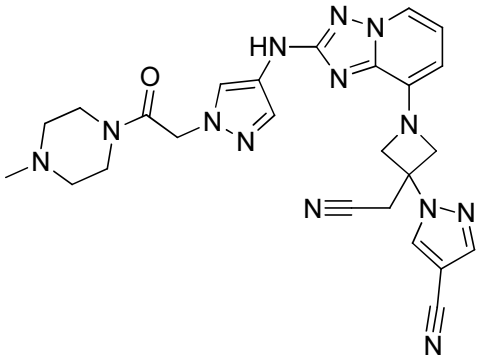
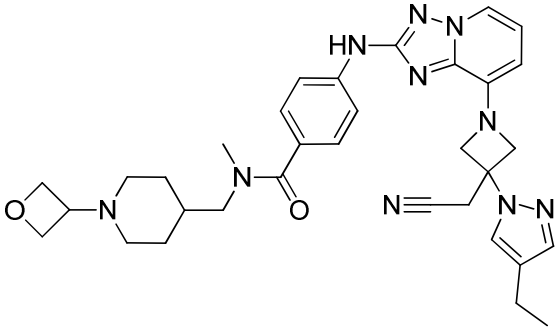
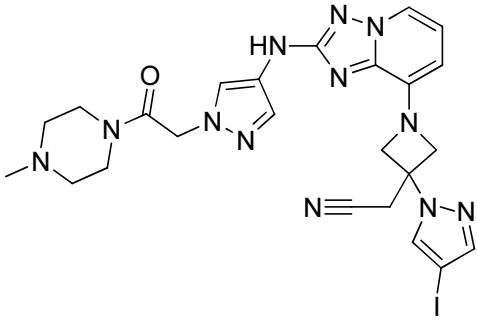
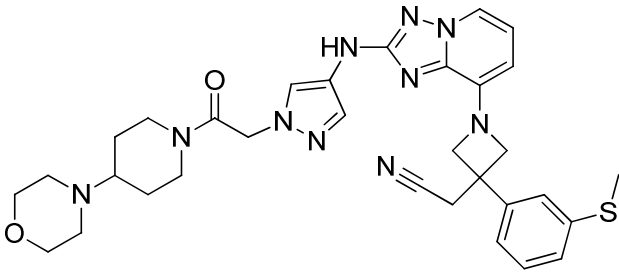
64	E		547,4
65	E		608,5
66	E		555,4
67	E		569,4

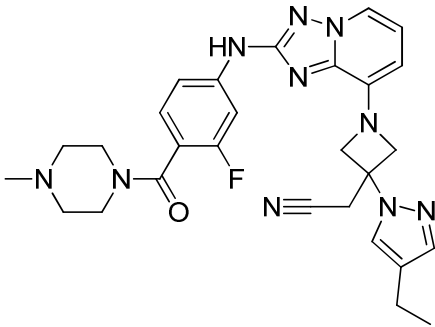
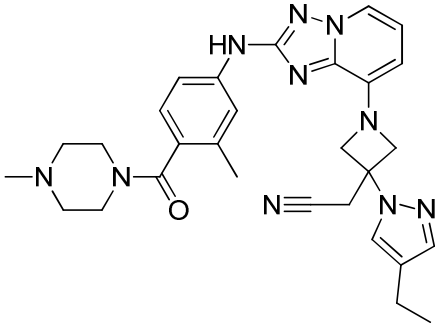
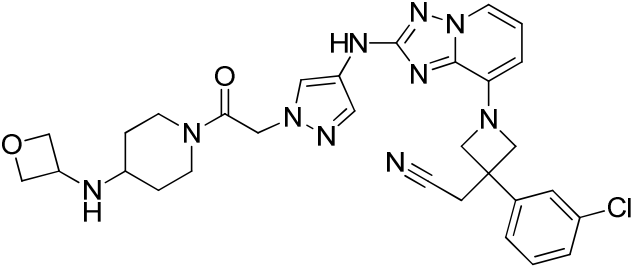
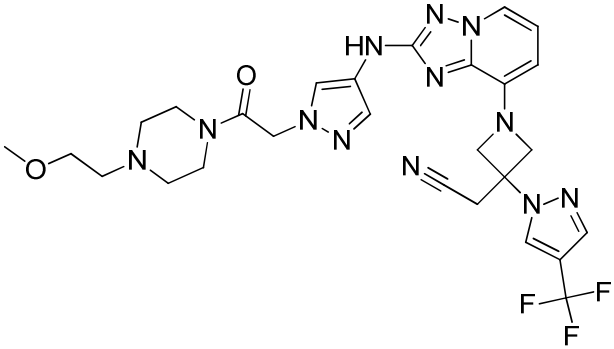
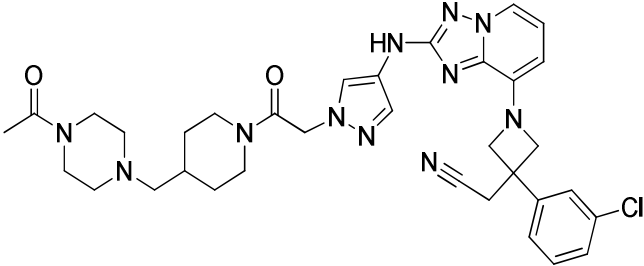
68	A		582,4
69	A		587,3
70	A		628,4
71	A		539,4
72	A		615,4

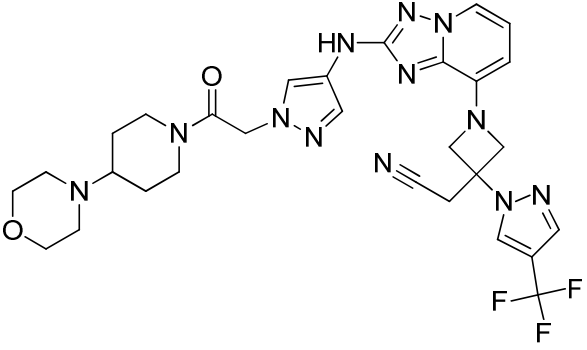
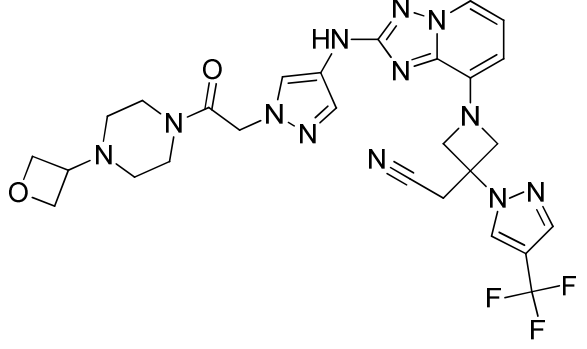
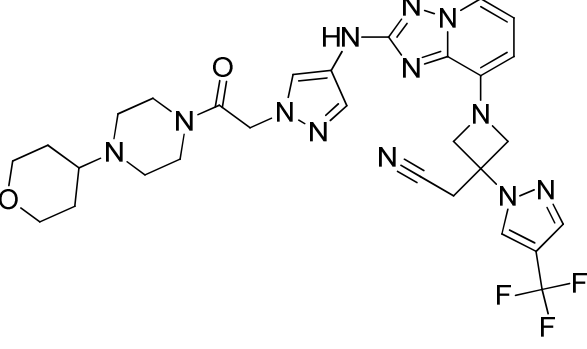
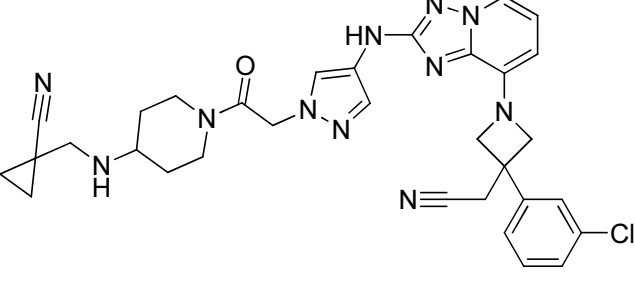
73	E		539,4
74	E		540,3
75	E		525,4
76	A		539,3

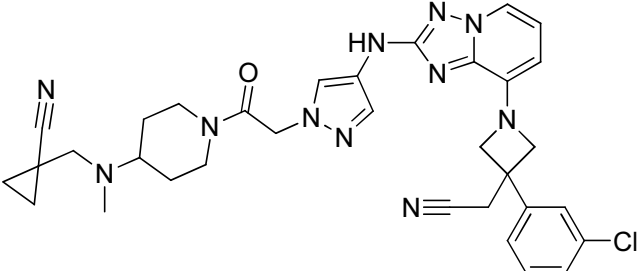
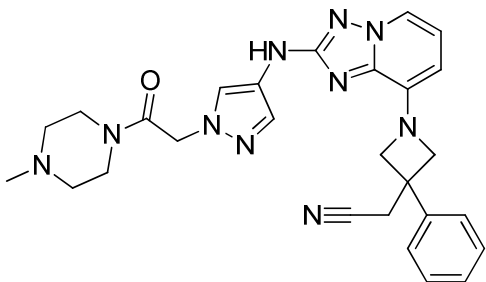
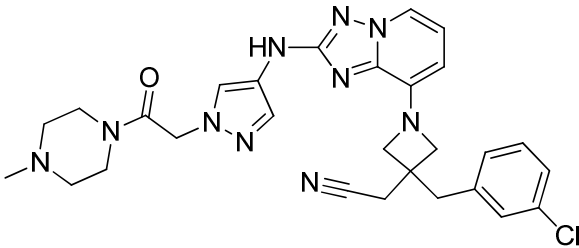
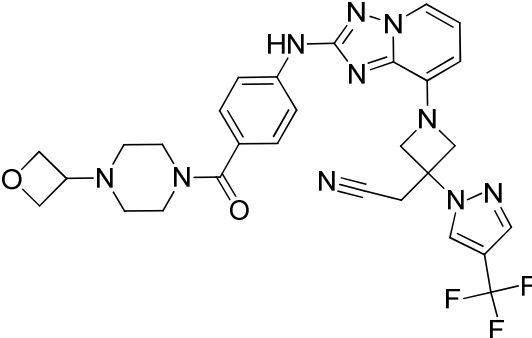
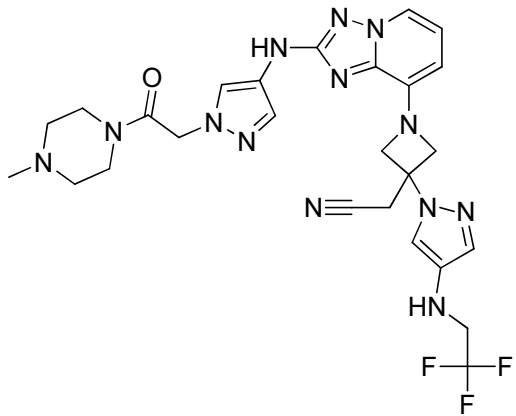
77	A		595,3
78	A		557,3
79	A		575,3
80	A		571,3
81	A		589,3

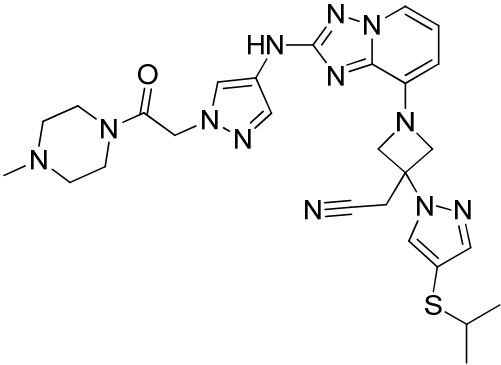
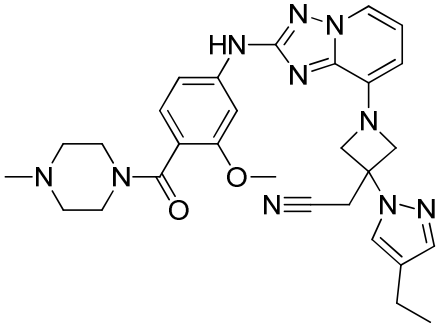
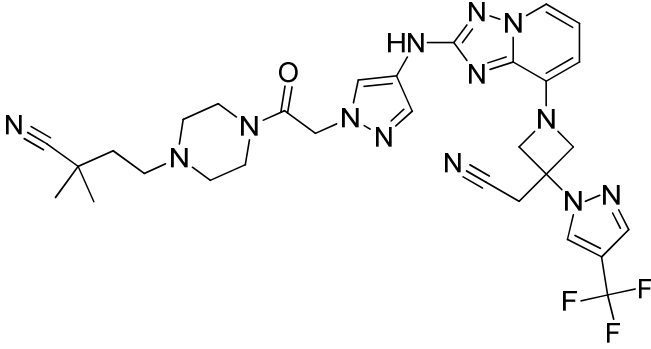
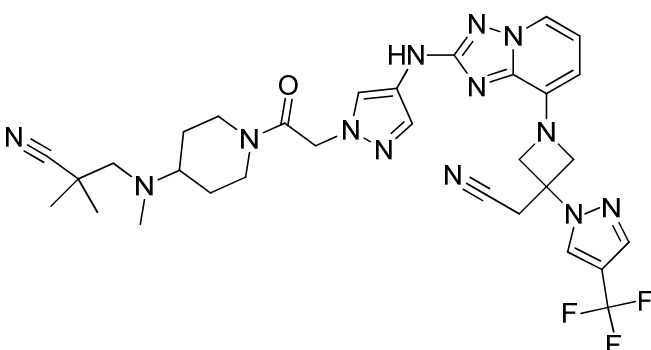
82	A		644,4
83	A		563,3
84	E		567,4
85	E		565,4
86	E		607,4

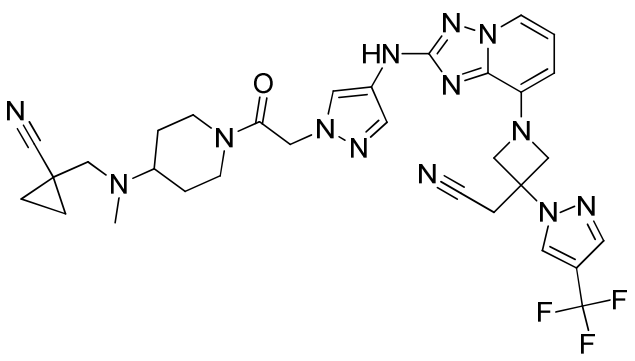
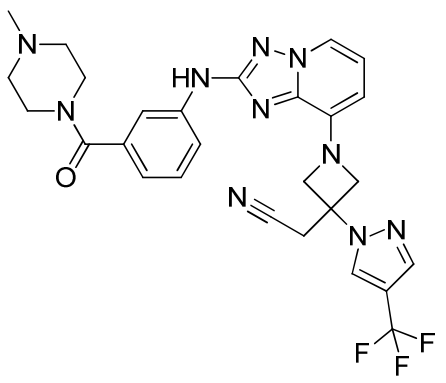
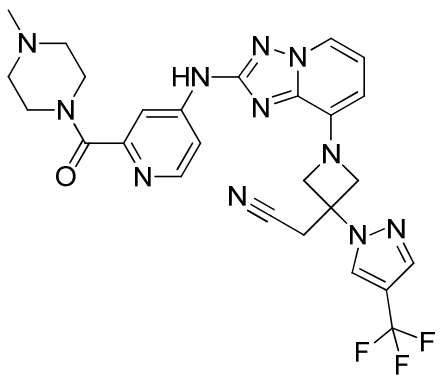
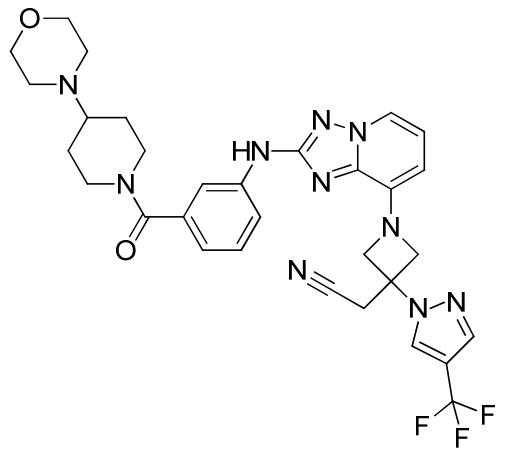
87	A		526,3
88	E		609,5
89	F		627,3
90	A		627,3

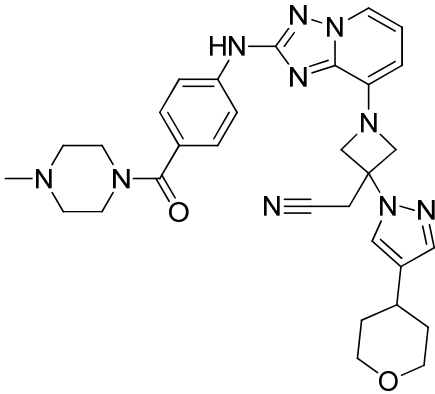
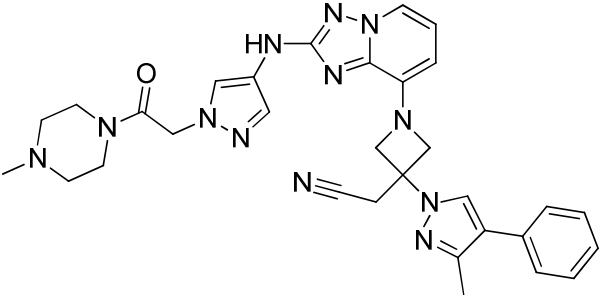
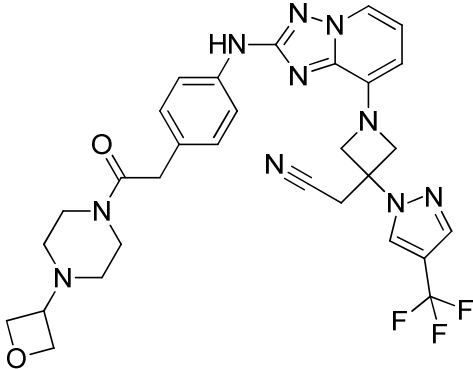
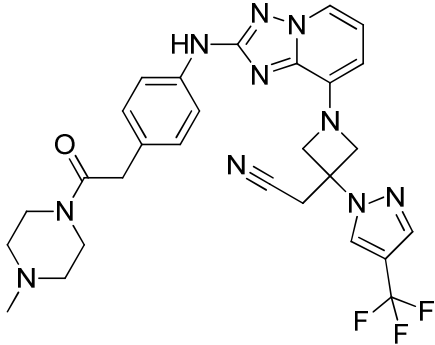
91	E		543,3
92	E		539,4
93	D		601,3
94	A		613,3
95	A		670,4

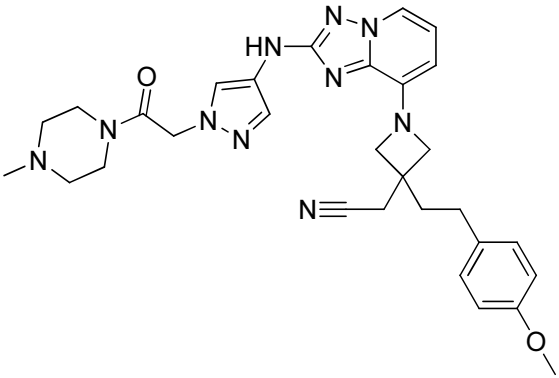
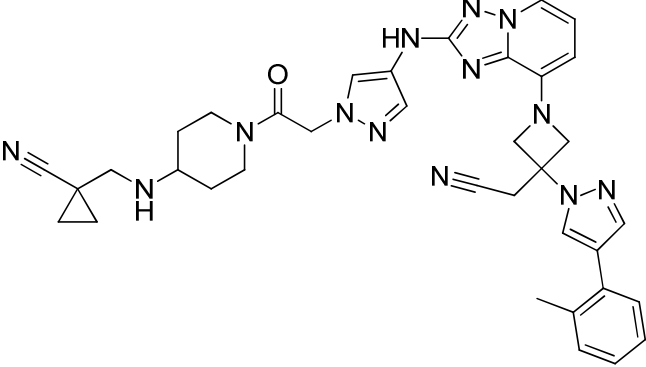
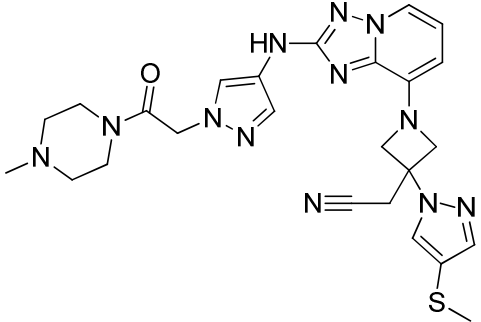
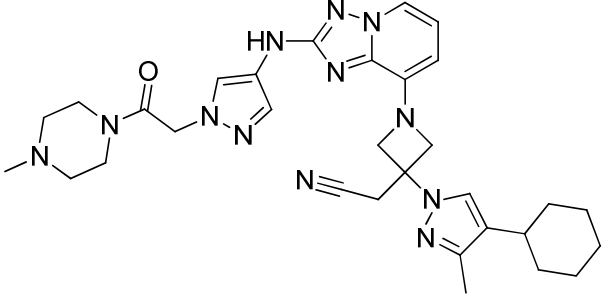
96	A		639,4
97	A		611,3
98	A		639,4
99	D		624,4

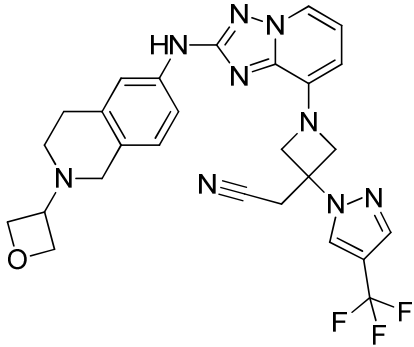
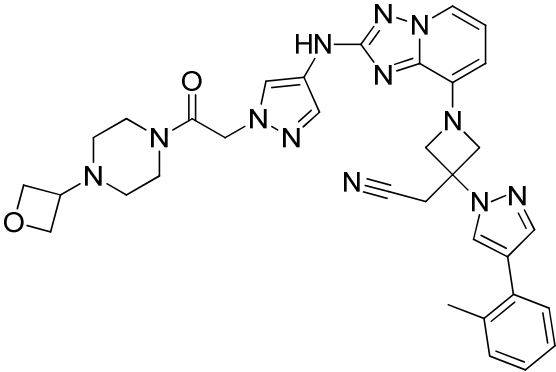
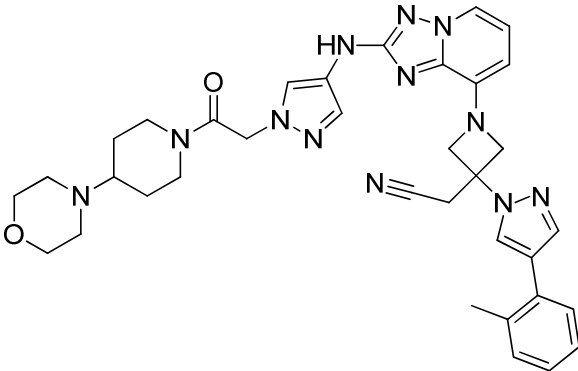
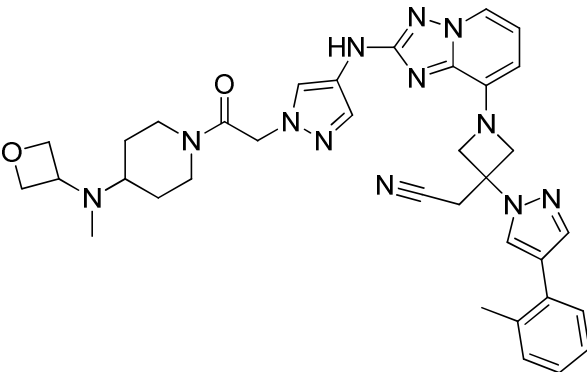
100	D		638,4
101	A		511,3
102	A		559,2
103	E		607,3
104	A		598,4

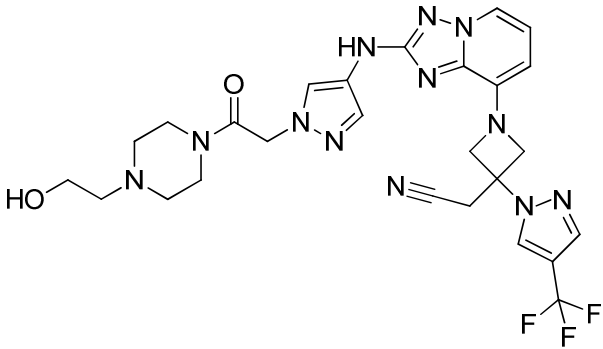
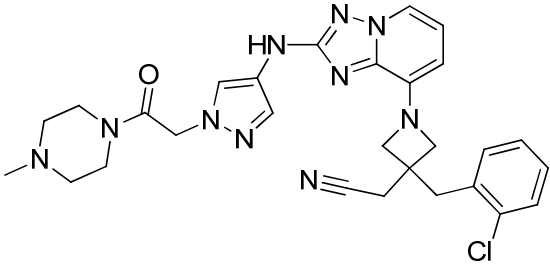
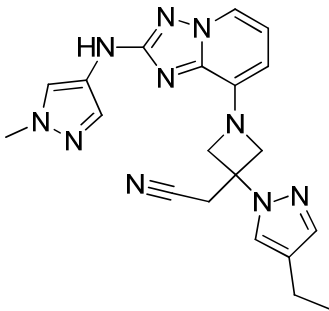
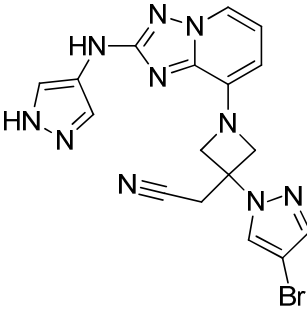
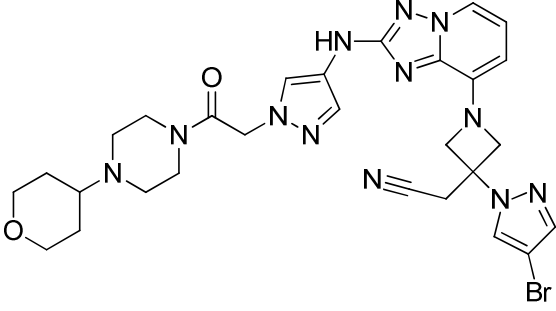
105	F		575,4
106	E		555,4
107	D		650,4
108	D		664,5

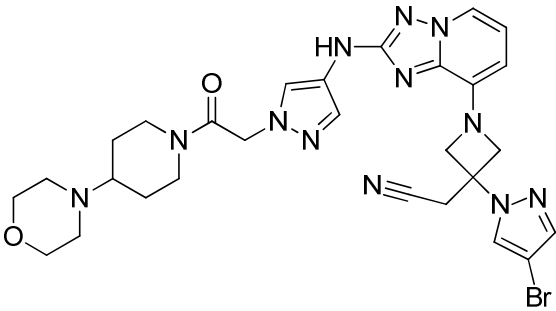
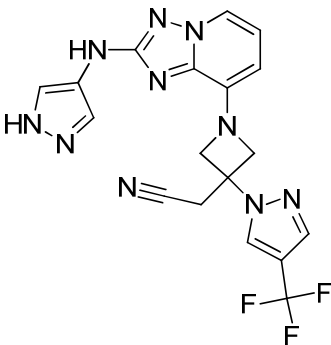
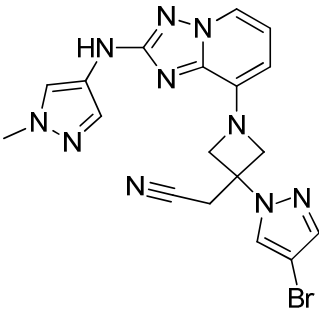
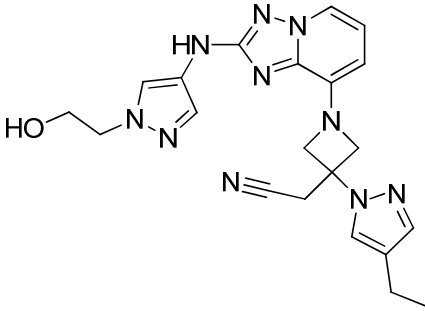
109	D		662,4
110	E		565,3
111	E		566,3
112	E		635,4

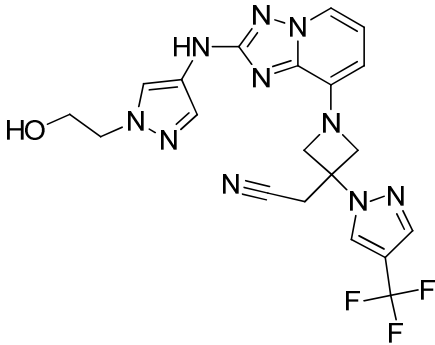
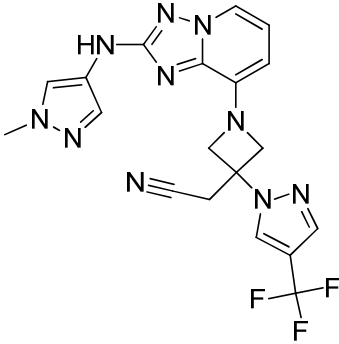
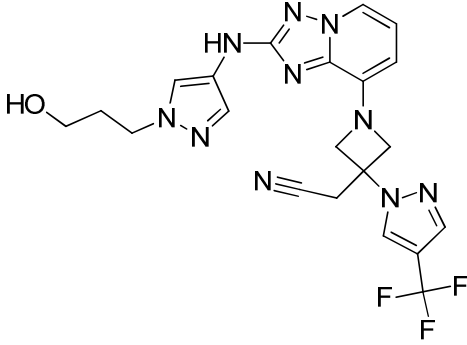
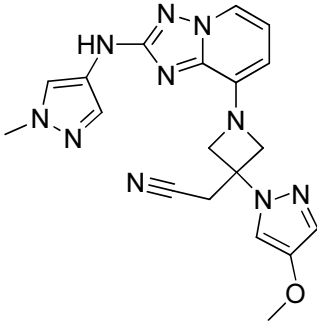
113	E		581,4
114	A		591,4
115	E		621,3
116	E		579,4

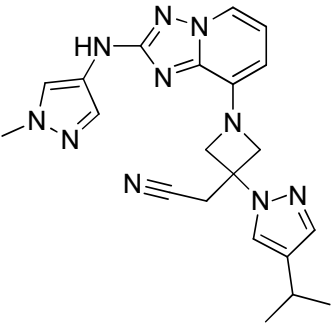
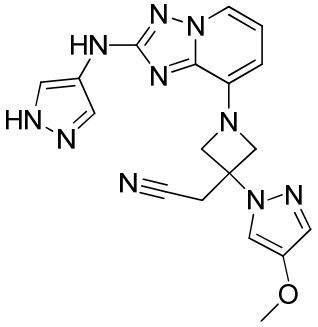
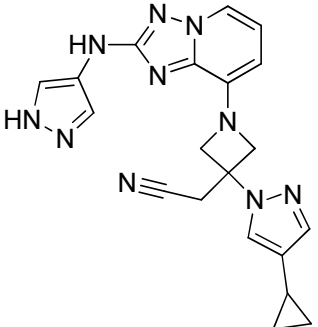
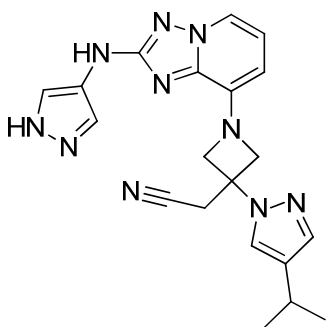
117	A		569,4
118	D		670,5
119	F		547,4
120	A		597,4

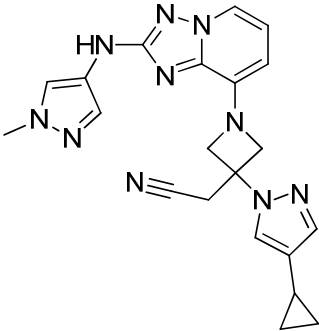
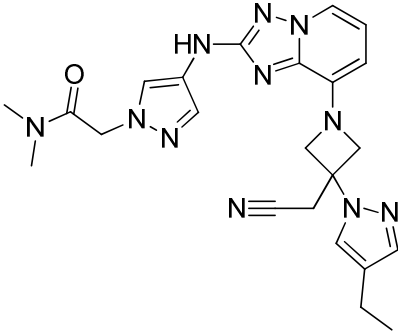
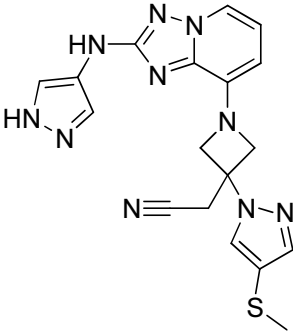
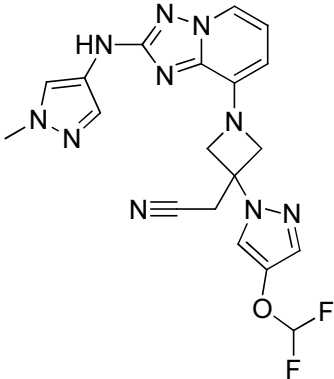
121	E		550,3
122	A		633,5
123	A		661,5
124	A		661,4

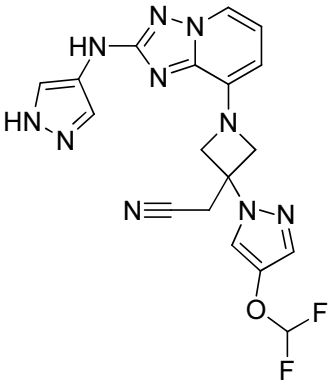
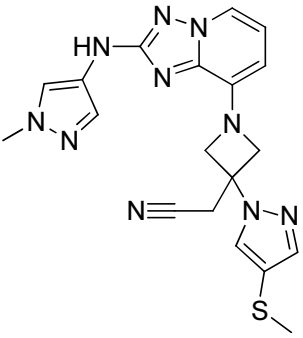
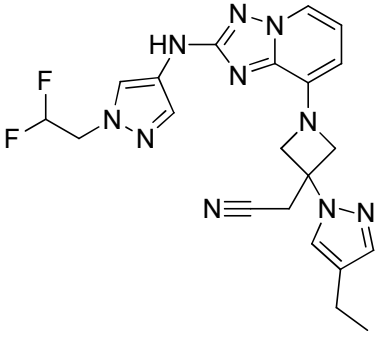
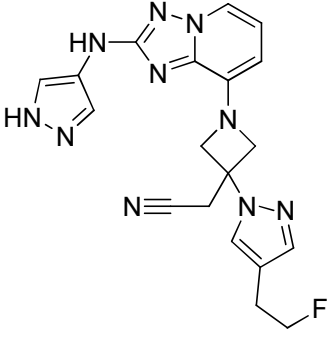
125	A		599,3
126	A		559,4
127	C		403,2
128	F		439,1
129	F		651,3

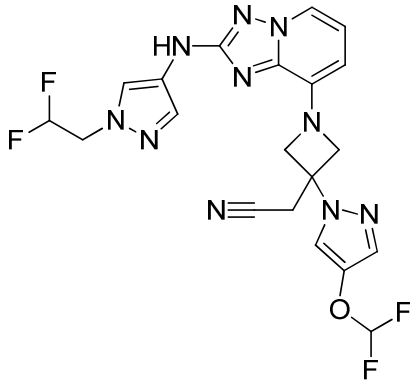
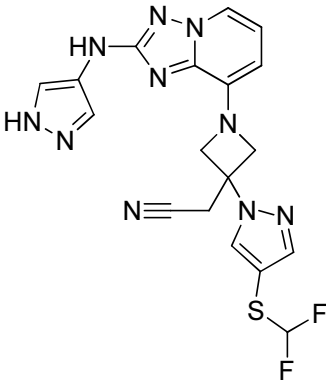
130	F		651,3
131	B		429,2
132	F		453,1
133	C		433,2

134	C		473,2
135	C		443,2
136	C		487,3
137	G		405,2

138	G		417,3
139	B		391,2
140	B		401,2
141	B		403,3

142	G		415,2
143	A		474,3
144	F		407,1
145	G		441,2

146	B		427,2
147	F		421,2
148	C		453,3
149	B		407,3

150	C		491,2
151	F		443,2

Se llevaron a cabo ensayos de enzima JAK de la manera siguiente:

La actividad del dominio quinasa JAK1 y JAK2 recombinante aislado se midió mediante monitorización de la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-
5 Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr, marco fluorescentemente en el extremo N-terminal con 5-carboxifluorescína) utilizando la tecnología Caliper LabChip® (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (K_i), los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y se añadieron a 50 μ l de reacciones de quinasa que contenían enzima purificado (JAK1 1,5 nM o JAK2 0,2 nM), tampón HEPES
10 100 mM (pH 7,2), Brij-35 al 0,015%, sustrato péptido 1,5 μ M, ATP (25 μ M), $MgCl_2$ 10 mM, DTT 4 mM a una concentración final de DMSO de 2%. Las reacciones se incubaron a 22°C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos y después se detuvieron mediante la adición de 25 μ l de una solución que contenía EDTA (tampón HEPES 100 mM (pH 7,2), Brij-35 al 0,015%, EDTA 150 mM), resultando en una
15 concentración final de EDTA de 50 mM. Tras la terminación de la reacción de quinasa, la proporción del producto fosforilado se determinó como fracción del sustrato peptídico total utilizando el aparato Caliper LabChip® 3000 siguiendo las especificaciones del fabricante. A continuación, se determinaron los valores de K_i utilizando el modelo de unión fuerte de

Morrison (Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., Meth. Enzymol. 63:437-467, 1979) modificado para la inhibición competitiva de ATP [$K_i = K_{i,app} / (1 + [ATP] / K_{m,app})$].

5 El ensayo de ruta de JAK1 en líneas celulares se llevó a cabo de la manera siguiente:

Se determinó la potencia del inhibidor (EC₅₀) en ensayos basados en células diseñados para medir la fosforilación de STAT dependiente de JAK1. Tal como se ha indicado anteriormente, la inhibición de la señalización de IL-4, IL-13 e IL-9 mediante el bloqueo de la ruta de señalización de Jak/Stat puede aliviar los síntomas asmáticos en
10 modelos preclínicos de inflamación pulmonar (Mathew et al., J. Exp. Med. 193(9): 1087-1096, 2001; Kudlacz et. al., Eur J. Pharmacol 582(1-3): 154-161, 2008).

En un enfoque de ensayo, se utilizaron células de eritroleucemia humana TF-1 obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) para medir la
15 fosforilación de STAT6 dependiente de JAK1 cadena abajo de la estimulación de IL-13. Antes de la utilización en los ensayos, las células TF-1 se sometieron a ensayo de GM-CSF durante la noche en medio OptiMEM (Life Technologies, Grand Island, NY) complementado con suero de feto bovino (FBS, por sus siglas en inglés) tratado con carbón vegetal al 0,5%/dextrano, aminoácidos no esenciales 0,1 mM (AANE) y piruvato
20 sódico 1 mM. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos en medio OptiMEM libre de suero utilizando 300.000 células por pocillo. En un segundo enfoque de ensayo, se sembraron células epiteliales bronquiales humanas BEAS-2B obtenidas de la ATCC a razón de 100.000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos un día antes del experimento. El ensayo BEAS-2B se llevó a cabo en medio de crecimiento completo
25 (medio basal epitelial bronquial más bulletkit; Lonza, Basel, Suiza).

Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 1:2 en DMSO y después se diluyeron 1:50 en medio inmediatamente antes de la utilización. Los compuestos diluidos se añadieron a las células, para una concentración final de DMSO de 0,2%, y se incubaron
30 durante 30 min (para el ensayo de TF-1) o 1 h (para el ensayo BEAS-2B) a 37°C. A continuación, se estimularon las células con citoquina recombinante humana a sus concentraciones EC₉₀ respectivas, tal como se ha determinado anteriormente para cada lote individual. Las células se estimularon con IL-13 (R&D Systems, Minneapolis, MN) durante 15 min a 37°C). Las reacciones de células TF-1 se detuvieron mediante la adición

- directa de 10x tampón de lisis (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), mientras que las incubaciones de células BEAS-2B se detuvieron mediante la eliminación del medio y la adición de tampón de lisis 1x. Las muestras resultantes se congelaron en las placas a -80°C. Se midió la inhibición mediada por compuesto de la fosforilación de STAT6 en los
- 5 lisados celulares utilizando tecnología MesoScale Discovery (MSD) (Gaithersburg, MD). Se determinaron los valores de EC₅₀ como concentración de compuesto requerida para la inhibición al 50% de la fosforilación de STAT respecto a la medida para el control de DMSO.

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (uM)
1	0,0008	0,0020	0,029
2	0,0175	0,0328	
3	0,0402	0,0640	
4	0,0006	0,0046	0,039
5	0,0019	0,0031	0,120
6	0,0095	0,0157	
7	0,0372	0,0504	
8	0,0003	0,0015	0,012
9	0,0006	0,0025	0,034
10	0,0004	0,0015	0,018
11	0,0013	0,0058	0,037
12	0,0009	0,0024	0,027
13	0,0016	0,0053	0,082

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (uM)
14	0,0018	0,0045	0,072
15	0,0022	0,0094	>1
16	0,0006	0,0037	0,019
17	0,0003	0,0012	0,018
18	0,0007	0,0015	0,021
19	0,0044	0,0040	0,255
20	0,0012	0,0096	>1
21	0,0011	0,0077	0,043
22	0,0010	0,0030	0,036
23	0,0007	0,0061	0,040
24	0,0004	0,0023	0,087
25	0,0004	0,0023	0,137
26	0,0004	0,0021	0,042
27	0,0005	0,0018	0,051
28	0,0004	0,0014	0,054
29	0,0006	0,0021	0,078
30	0,0007	0,0027	0,104
31	0,0004	0,0011	0,019
32	0,0004	0,0002	0,019

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC_{50} (uM)
33	0,0003	0,0002	0,018
34	0,0004	0,0003	0,015
35	0,0008	0,0028	0,039
36	0,0004	0,0016	0,052
37	0,0005	0,0029	0,023
38	0,0007	0,0041	0,615
39	0,0003	0,0016	0,024
40	0,0003	0,0002	0,018
41	0,0005	0,0019	0,065
42	0,0004	0,0022	0,042
43	0,0006	0,0040	0,048
44	0,0022	0,0295	0,648
45	0,0003	0,0008	0,021
46	0,0002	0,0002	0,007
47	0,0004	0,0002	0,011
48	0,0005	0,0015	0,033
49	0,0006	0,0024	0,030
50	0,0018	0,0020	0,065
51	0,0003	0,0016	0,044

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (uM)
52	0,0002	0,0005	0,013
53	0,0009	0,0006	0,031
54	0,0010	0,0028	0,231
55	0,0010	0,0057	0,137
56	0,0023	0,0105	0,319
57	0,0003	0,0013	0,012
58	0,0004	0,0003	0,013
59	0,0002	0,0002	0,008
60	0,0004	0,0029	0,019
61	0,0004	0,0004	0,008
62	0,0004	0,0004	0,049
63	0,0002	0,0002	0,013
64	0,0003	0,0002	0,015
65	0,0005	0,0013	0,086
66	0,0003	0,0005	0,031
67	0,0005	0,0011	0,167
68	0,0003	0,0005	0,014
69	0,0003	0,0005	0,021
70	0,0002	0,0003	0,010

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (μM)
71	0,0003	0,0003	0,026
72	0,0006	0,0006	0,024
73	0,0007	0,0003	0,018
74	0,0004	0,0018	0,020
75	0,0004	0,0020	0,026
76	0,0003	0,0009	0,016
77	0,0002	0,0006	0,017
78	0,0003	0,0009	0,017
79	0,0003	0,0007	0,016
80	0,0005	0,0008	0,051
81	0,0004	0,0010	0,027
82	0,0002	0,0002	0,022
83	0,0002	0,0002	0,014
84	0,0003	0,0003	0,016
85	0,0011	0,0093	0,197
86	0,0002	0,0002	0,011
87	0,0002	0,0007	0,017
88	0,0004	0,0010	0,035
89	0,0064	0,0188	

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (μM)
90	0,0004	0,0002	0,022
91	0,0004	0,0009	0,213
92	0,0004	0,0017	0,019
93	0,0004	0,0007	0,079
94	0,0003	0,0010	0,054
95	0,0004	0,0013	0,041
96	0,0003	0,0008	0,028
97	0,0005	0,0008	0,051
98	0,0005	0,0008	0,032
99	0,0020	0,0040	0,071
100	0,0003	0,0015	0,026
101	0,0003	0,0002	0,016
102	0,0012	0,0051	0,290
103	0,0003	0,0017	0,033
104	0,0003	0,0001	0,022
105	0,0007	0,0016	0,042
106	0,0005	0,0013	0,040
107	0,0004	0,0011	0,044
108	0,0006	0,0004	0,037

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (μM)
109	0,0005	0,0004	0,058
110	0,0008	0,0009	0,100
111	0,0007	0,0004	0,039
112	0,0010	0,0046	0,069
113	0,0004	0,0006	0,043
114	0,0003	0,0003	0,016
115	0,0024	0,0229	0,139
116	0,0006	0,0040	0,090
117	0,0004	0,0024	0,020
118	0,0011	0,0073	0,099
119	0,0003	0,0002	0,016
120	0,0008	0,0061	0,046
121	0,0005	0,0044	0,031
122	0,0005	0,0037	0,043
123	0,0003	0,0013	0,087
124	0,0020	0,0038	0,085
125	0,0004	0,0004	0,021
126	0,0002	0,0004	0,012
127	0,0002	0,0004	0,010

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC₅₀ (μM)
128	0,0002	0,0002	0,008
129	0,0003	0,0008	0,049
130	0,0004	0,0011	0,117
131	0,0002	0,0004	0,043
132	0,0003	0,0005	0,051
133	0,0003	0,0003	0,012
134	0,0003	0,0003	0,013
135	0,0003	0,0005	0,010
136	0,0009	0,0008	0,020
137	0,0005	0,0028	0,039
138	0,0002	0,0003	0,016
139	0,0004	0,0009	0,039
140	0,0001	0,0002	0,011
141	0,0001	0,0001	0,009
142	0,0004	0,0005	0,014
143	0,0006	0,0017	0,031
144	0,0001	0,0003	0,007
145	0,0002	0,0003	0,006
146	0,0002	0,0003	0,007

Ejemplo	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B EC_{50} (uM)
147	0,0003	0,0006	0,010
148	0,0001	0,0004	0,008
149	0,0003	0,0006	0,021
150	0,0001	0,0002	0,006
151	0,0001	0,0014	0,042
152	0,0007	0,0001	0,005
153	0,0090	0,0155	