

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 226**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05015461 .6**  
96 Fecha de presentación: **29.05.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1609781**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **RESOLUCIÓN ÓPTICA DE (1-BENCIL-4-METILPIPERIDÍN-3-IL)-METILAMINA.**

30 Prioridad:  
**31.05.2001 US 294775 P**  
**06.12.2001 US 341048 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2011**

73 Titular/es:  
**PFIZER PRODUCTS INCORPORATED**  
**EASTERN POINT ROAD**  
**GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:  
**Wilcox, Glenn Ernest;**  
**Koecher, Christian;**  
**Vries, Ton;**  
**Flanagan, Mark Edwards y**  
**Munchhof, Michael John**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 369 226 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Resolución óptica de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina

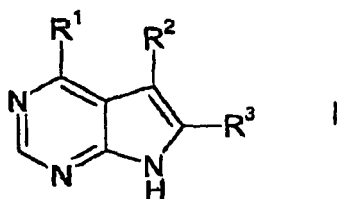
La presente invención se refiere a procedimientos para efectuar una resolución salina quiral a partir de mezclas racémicas de enantiómeros y particularmente enantiómeros precursores usados en la fabricación de compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, que son inhibidores de proteína quinasas. La presente invención también se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina y procedimientos para usar dichos compuestos como inhibidores de proteína quinasas, tales como la enzima Janus quinasa 3.

**Antecedentes de la Invención**

Los compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina son inhibidores de proteínas quinasas, tal como la enzima Janus quinasa 3 (JAK3) y constituyen por tanto una terapia útil como agentes inmunosupresores para trasplante de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, diabetes de Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes tiroideos, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, enfermedad de Alzheimer, Leucemia y otros síntomas en los que la inmunosupresión sería deseable. En el documento WO 99/65909, se describen compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina que inhiben proteínas quinasas, tales como la enzima JAK 3. Los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso también se describen en la solicitud en trámite junto con la presente nº de serie 09/732669, presentada el 8 de diciembre del 2000, publicada como US 2001/053782 y cedida al cesionario de la presente invención. Inicialmente se obtienen mezclas racémicas de los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina aunque se prefieren los enantiómeros individuales en forma pura sustancialmente aislada y a veces se necesitan para el uso farmacológico. En la síntesis de los mismos, es posible ordenar previamente la estereoquímica de los compuestos mediante el uso de compuestos precursores estereoespecíficos. Por consiguiente, los procedimientos de la presente invención se refieren específicamente a una procedimiento para la resolución salina quiral sustancial de mezclas racémicas de compuestos precursores, usados en la producción de las formas enantioméricas separadas de los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina.

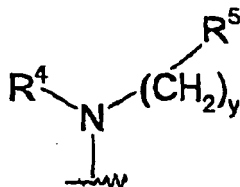
**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para resolver los enantiómeros de los precursores usados en la preparación de un compuesto de la fórmula siguiente y particularmente el grupo R<sup>1</sup> de la misma:



o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que

R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula

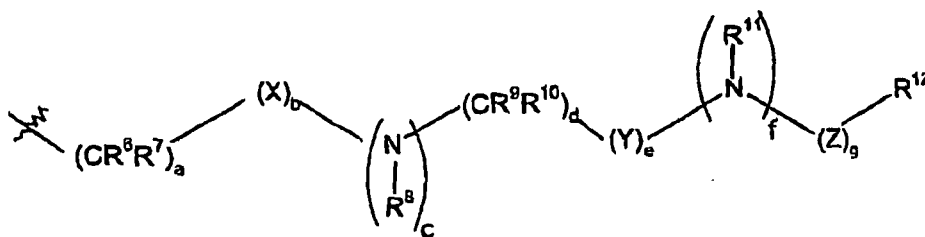


en la que y es 0, 1 ó 2;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), en el que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>4</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, ciano alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), en el que los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o un grupo de la fórmula II



II

10 en la que

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de b, c, e, f y g es independientemente 0 ó 1; d es 0, 1, 2 ó 3;

X es S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2; o carbonilo; y

15 Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2;

cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>12</sup> es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>C(O)NH, R<sup>15</sup>OC(O)NH, R<sup>15</sup>NHC(O)NH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en los que los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilitio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilitio (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en los que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcovicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcovicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alcovicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcovicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcovicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-, heteroarilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-, alquilamino

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilamino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>).

También se describe la producción de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables estereoespecíficas de compuestos de la fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente con aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, bis-(2-hidroxi-3-naftoato de 1,1'-metileno)].

También se describen sales de adición de bases estereoespecíficas de fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de bases de aquellos compuestos de fórmula I que son ácidos en la naturaleza son aquellas que forman sales no tóxicas de bases con dichos compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación las obtenidas a partir de dichos cationes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamin-(me glumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales de hidrocarburo monovalente saturados que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, incluye grupos O-alquilo, en los que "alquilo" se ha definido anteriormente.

El término "halo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Los compuestos de la presente invención pueden contener dobles enlaces. Cuando dichos enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen en forma de configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas. A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo y alqueno indicados en el presente documento, así como los restos alquilo de otros grupos indicados en el presente documento (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y también pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. A menos que se indique otra cosa, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando se usa en el presente documento, heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranoilo, tetrahydropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxiilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-3-ilo, tetrahydrotriazin-3-ilo, tetrahydrotriazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Un experto en la materia comprenderá que la conexión de dichos anillos heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridizado sp<sup>3</sup>.

Cuando se usa en el presente documento, heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianafenilo, isotianafenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinoilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo; etc. Un experto en la materia comprenderá que la conexión de dichos anillos heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) es a través de un átomo de carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridizado sp<sup>3</sup>.

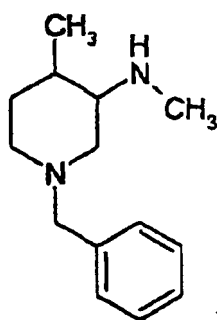
Cuando se usa en el presente documento arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) se refiere a fenilo o naftilo.

Los compuestos usados incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans. Los compuestos usados en la presente invención tienen centros asimétricos y son por lo tanto quirales y existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención se refiere a la resolución de los isómeros ópticos y estereoisómeros de los precursores de los constituyentes y por lo tanto a compuestos de la presente invención. En particular, la resolución de mezclas racémicas de enantiómeros de compuestos, usados para proporcionar el sustituyente R<sup>1</sup> de fórmula I, se realiza tratando la mezcla racémica con un isómero óptico específico de un ácido tartárico disustituido o tartrato en un disolvente apropiado, tal como etanol, con o sin agua como un co-disolvente. La resolución para la obtención del enantiómero deseado en exceso de 90% es posible de acuerdo con

el procedimiento de la presente invención con el uso de agentes de resolución, tales como los isómeros ópticos de ácido tartárico y derivados de ácido tartárico, tales como sales de ácido di-p-toluoil-L-tartárico y ácido (S)-(+)-Andeno (pencyphos, (S)-(+)-2-hidroxi-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxifosforinano-2-óxido).

5 La interacción entre opuestos del material de resolución y enantiómero específico proporciona una resolución de la mezcla racémica, por lo que un precipitado del material de resolución y enantiómero proporciona uno de los materiales estereoespecíficos deseados y en el que el enantiómero restante en solución puede aislarse por separado en consecuencia. Por lo tanto, dependiendo de del enantiómero específico deseado y del procedimiento de separación que se use (es decir, a partir de precipitado o solución), puede seleccionarse simultáneamente la naturaleza estereoespecífica o la naturaleza resultante; por ejemplo una forma "L" del agente de resolución, tal como un derivado de tartrato proporciona un precipitado de una forma "R" del sustituyente R<sup>1</sup> y una solución que contiene la forma "L" y *viceversa*.

Los agentes de resolución mencionados anteriormente son eficaces para proporcionar un enantiómero 3R,4R del compuesto de la fórmula (tanto en precipitado como en solución, como se ha descrito):



15 De acuerdo con la presente invención, el procedimiento de resolución del compuesto de fórmula III se realiza mediante las etapas de:

- a) mezclar una mezcla racémica del compuesto de fórmula III en una solución adecuada con un compuesto de resolución, que tienen una estereoespecificidad específica, durante suficiente tiempo para permitir la precipitación sustancial de un isómero estereoespecífico de la mezcla racémica de la solución;
- 20 b) dependiendo de la forma estereoespecífica del compuesto que se desee, recoger el precipitado y purificarlo o recoger los licores madre y recrystalizar el enantiómero contenido en ellos.

Con algunos materiales se forma una suspensión en lugar de una solución, implicando la resolución de la presente invención la conversión de una suspensión en una suspensión. El término "solución" abarca una solución y una suspensión.

25 La temperatura a la que se realiza la resolución y la precipitación es preferentemente temperatura ambiente y aunque el tiempo de precipitación no está particularmente restringido, el tiempo es preferentemente no superior a aproximadamente cuatro horas por eficacia. Para facilitar la resolución, es deseable usar enantiómeros en la mezcla racémica que estén en una forma estable, y el compuesto de fórmula II es más estable en forma de sal de adición de ácidos, tal como una sal clorhidrato, en lugar de en forma de una base libre, y se prefiere que la mezcla de compuesto racémica se convierta por lo tanto antes de la resolución. Por lo tanto, por ejemplo, la formación de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula II se realiza preferentemente en etanol con una pequeña cantidad de tolueno como co-disolvente. Como alternativa, pueden usarse metanol, isopropanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano (o mezclas de los mismos con o sin agua como codisolvente) con codisolvente de tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano o tetrahidrofurano en la formación de la sal. Se prefiere particularmente la sal de HCl

30 puesto que esta forma proporciona una purificación superior y enriquecida de otros estereómeros a partir de la etapa anterior.

Un disolvente de desplazamiento preferido que se usa en la resolución es acetato de etilo. También son útiles tolueno, acetonitrilo o heptanos como disolventes.

Un disolvente de aislamiento preferido es acetona. Otros disolventes útiles a este respecto incluyen isopropanol, etanol, metil etil cetona, metil isopropil cetona, acetonitrilo y tetrahidrofurano. Los disolventes también pueden usarse como co-disolventes entre sí o con agua.

40

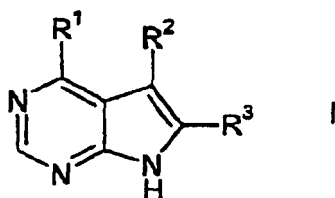
Los compuestos de resolución preferidos incluyen ácido tartárico y sus derivados, tales como toluoilo y ácido benzoiltartárico en conformación estereoespecífica, como se ha descrito. Otros compuestos de resolución incluyen ácidos andeno estereoespecíficos y derivados de los mismos.

45 La adición de semillas es opcional para facilitar la precipitación y recrystalización, pero se prefiere para obtener

material de ee mayor con menos recristalizaciones.

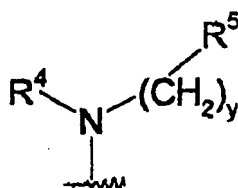
Para ilustrar el procedimiento y la eficacia de la presente invención se presentan los siguientes ejemplos. Se entiende que dichos ejemplos y los detalles contenidos en los mismos no deben interpretarse como limitaciones a la presente invención.

- 5 También se describe un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

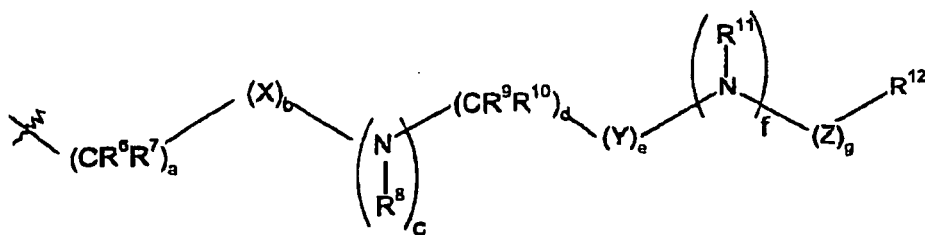
R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula



- 10 en la que y es 0, 1 ó 2;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>4</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, ciano alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), en el que los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos por uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilo, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-CO-, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o un grupo de la fórmula II



II

en la que a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 30 cada uno de b, c, e, f y g es independientemente 0 ó 1;

d es 0, 1, 2 ó 3;

X es S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

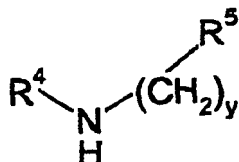
Y es S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2; o carbonilo; y Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1 ó 2;

5 cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>12</sup> es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>C(O)NH-, R<sup>15</sup>OC(O)NH-, R<sup>15</sup>NHC(O)NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que m es 0, 1 ó 2 y cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en los que los grupos alquilo, alcoxilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariltio (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en el que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y grupos arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonilalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxycarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxycarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alcoxycarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-, heteroarilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamino (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>); comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

40 a) mezclar una mezcla racémica de compuestos enantioméricos de la fórmula

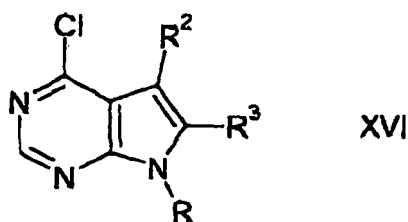


45 en la que y, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, en un disolvente, con un compuesto de resolución que tiene una estereoespecificidad definida, para formar una solución, siendo dicho agente de resolución capaz de unirse con al menos con al menos uno, pero no con todos de dichos enantiómeros para formar un precipitado, que contiene al menos uno de dicho enantiómeros.

b) permitir que la mezcla repose durante un tiempo suficiente para permitir la precipitación sustancial de un enantiómero estereoespecífico de la mezcla racémica a partir de la solución la solución y en la que otro de dichos enantiómeros permanece en dicha solución;

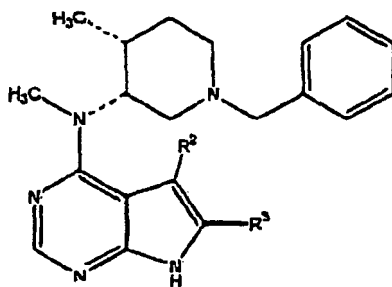
50 c) dependiendo del enantiómero estereoespecífico del compuesto que se desee, recoger el precipitado y purificarlo o recoger la solución con el otro de dichos enantiómeros contenido y recristalizar el enantiómero contenido en dicha solución; y

d) hacer reaccionar el enantiómero estereoespecífico seleccionado formado de esta manera con un compuesto de la fórmula



en la que R es hidrógeno o a grupo protector y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

También se describe un compuesto de la fórmula



- 5 en la que cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en los que el alquilo, alcoxi o grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, carboxi, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariltio (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en los que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alcoxycarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-, arilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-, heteroarilamino (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arilamino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-heteroarilamino-CO-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>).

Se seleccionan compuestos específicamente preferidos entre el grupo que consiste en:

- Metil-[(3R,4R)-4-metil-1-(propano-1-sulfonyl)-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;  
 Éster metílico del ácido (3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-carboxílico;  
 3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-il]-propan-1-ona;  
 Dimetilamida del ácido (3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-carboxílico;  
 Éster etílico del ácido [(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-carbonil]-amino}-acético;  
 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo;  
 3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-il]-propan-1-ona;  
 1-[(3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-il]-but-3-in-1-ona;  
 1-[(3R,4R)-3-[(5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;  
 1-[(3R,4R)-3-[(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il]-propan-1-ona;  
 (3R,4R)-N-ciano-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-N'-propil-piperidin-1-carboxamidina; y  
 (3R,4R)-N-ciano-4,N',N'-Trimetil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]piperidin-1-carboxamidina.

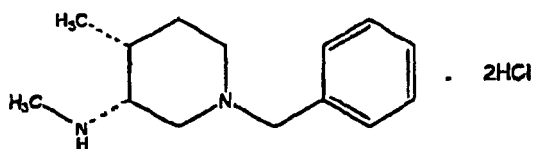


5 También se describe una composición farmacéutica para (a) el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado entre rechazo de trasplante de órgano, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, diabetes de Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, Leucemia y otras enfermedades autoinmunes o (b) la inhibición de proteínas quinasas o Janus quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto específicamente preferido descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en dichos trastornos o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

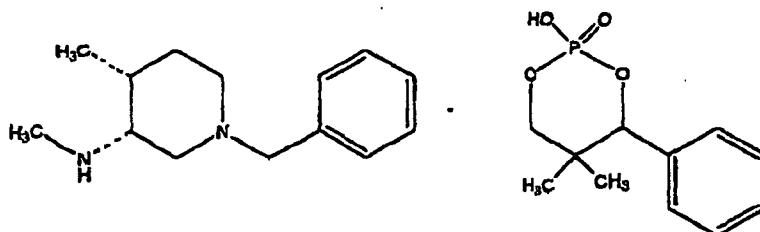
10 También se describe un procedimiento para la inhibición de proteínas tirosinasa quinasas o Janus quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto específicamente preferido descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describe un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órgano, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, diabetes de Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, Leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto específicamente preferido descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento de dicha afección.

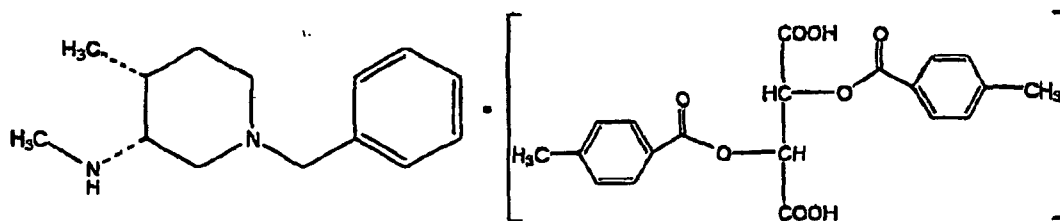
La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula



La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula



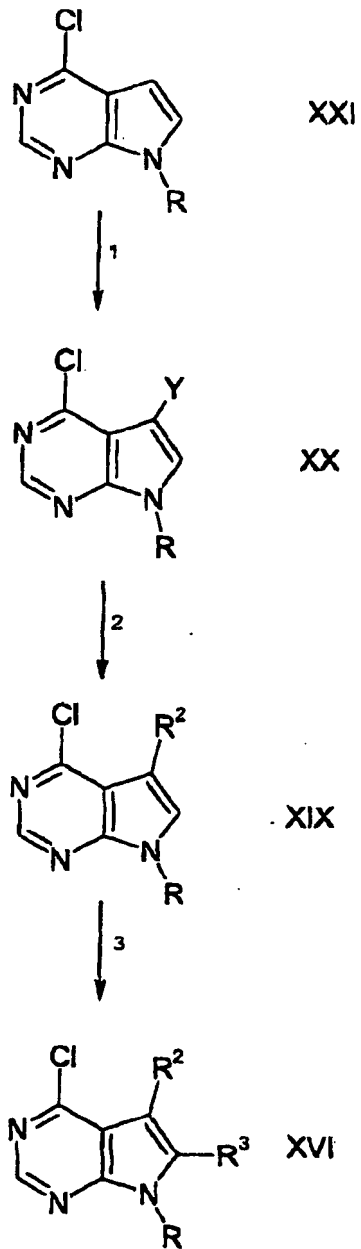
La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula



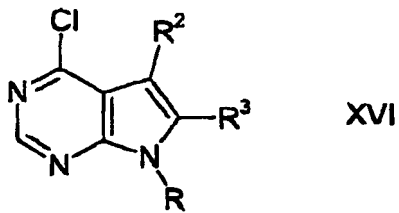
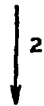
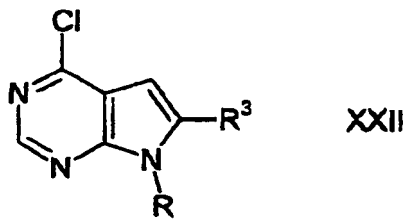
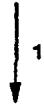
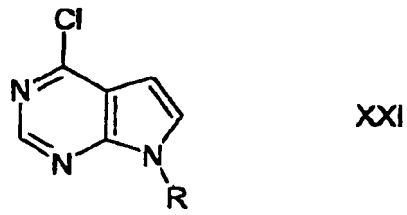
**25 Descripción detallada de la Invención**

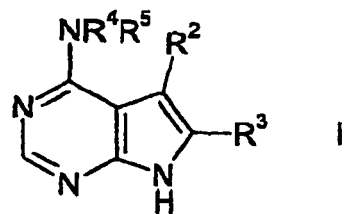
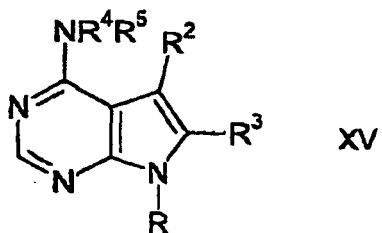
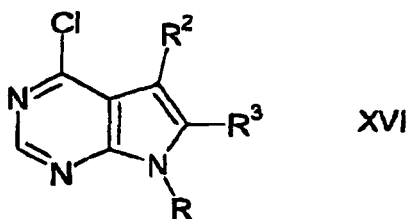
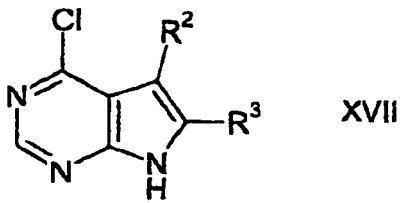
Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos. A menos que se indique otra cosa, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en los esquemas de reacción y la descripción que les sigue, son como se han definido anteriormente.

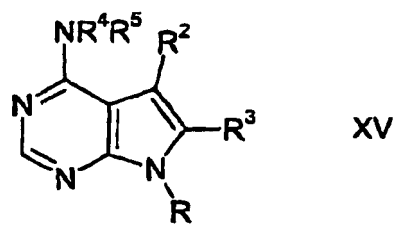
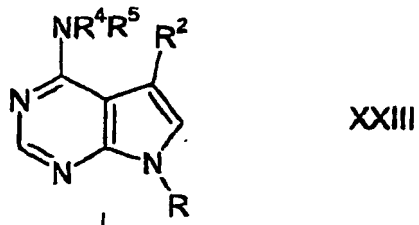
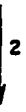
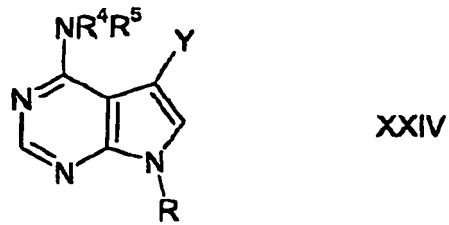
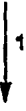
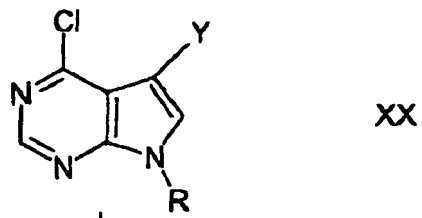
PREPARACIÓN A

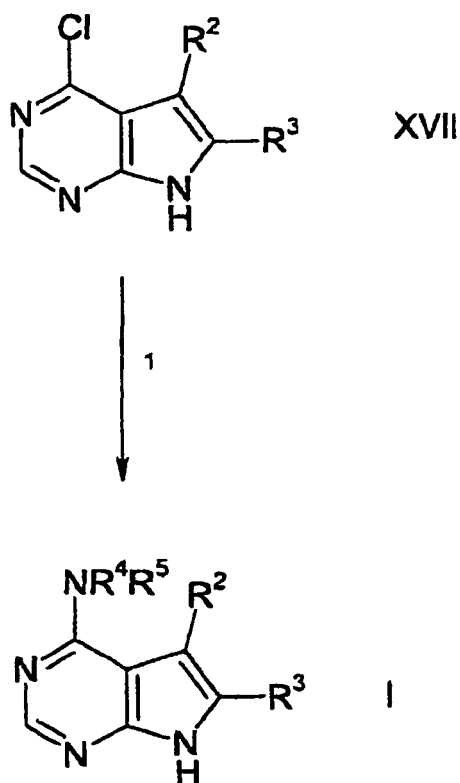


PREPARACIÓN B









En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XXI**, en la que R es hidrógeno o un grupo protector, tal como bencenosulfonilo o bencilo, se convierte en el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XX**, en la que Y es cloro, bromo o yodo, haciendo reaccionar **XXI** con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, en cloroformo, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente aproximadamente 1 hora. Como alternativa, en la reacción 1 de la Preparación A, la 4-cloropirrolo [2,3-d]pirimidina de fórmula **XXI**, en la que R es hidrógeno, se convierte en la 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3- d]pirimidina correspondiente de fórmula **XX**, en la que Y es nitro, haciendo reaccionar **XXI** con ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 10 °C, preferentemente aproximadamente 0 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferentemente aproximadamente 10 minutos. El compuesto de fórmula **XXI**, en la que Y es nitro, se convierte en la 4- cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de la fórmula **XX**, en la que Y es amino, haciendo reaccionar **XXI** en una diversidad de condiciones conocidas para un experto en la materia, tal como hidrogenólisis de paladio o cloruro de estaño (IV) y ácido clorhídrico.

En la reacción 2 de la Preparación A, el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de la fórmula **XX**, en la que R es hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XIX**, en la que R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, haciendo reaccionar **XX** con *N*-butil-litio, a una temperatura de aproximadamente -78 °C y haciendo reaccionar el dianión intermedio formado de esta manera con alquilhaluro o bencilhaluro a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente temperatura ambiente. Como alternativa, el dianión formado de esta manera se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-5-hidroxipirrolo [2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula **XIX**, en la que R<sup>2</sup> es hidroxilo. El compuesto de fórmula **XX**, en el que Y es bromo o yodo y R es bencenosulfonato, se convierte en el compuesto de fórmula **XIX**, en la que R<sup>2</sup> es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) o vinilo, haciendo reaccionar **XX** con *N*-butillitio a una temperatura de aproximadamente -78 °C, seguido de la adición de cloruro de cinc, a una temperatura de aproximadamente -78 °C. El intermedio de organo cinc correspondiente formado de esta manera se hace reaccionar después con arilyoduro o vinilyoduro en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, preferentemente aproximadamente 70 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferentemente aproximadamente 1 hora.

En la reacción 3 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XIX** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XVI**, haciendo reaccionar **XIX** con *N*-butillitio, litio diisopropilamina o hidruro sódico, a una temperatura de aproximadamente -78 °C, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. El intermedio aniónico formado de esta manera se hace reaccionar además con (a) alquilhaluro o bencilhaluro, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente -78 °C, cuando R<sup>3</sup> es alquilo o bencilo; (b) un aldehído o cetona, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente -

78 °C, cuando R<sup>3</sup> es alcoxi; y (c) cloruro de cinc, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente -78 °C y el intermedio organocinc correspondiente formado de esta manera se hace reaccionar después con arilyoduro o vinilyoduro en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, preferentemente aproximadamente 70 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente aproximadamente 1 hora. Como alternativa, el anión formado de esta manera se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-6-hidroxipirrol[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula **XVI**, en la que R<sup>3</sup> es hidroxil.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula **XXI** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XXII**, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 de la Preparación A.

En la reacción 2 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XXII** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XVI**, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente en las reacciones 1 y 2 de la Preparación A.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula **XVII** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XVI**, en la que R es bencenosulfonilo o bencilo, tratando **XVII** con cloruro de bencenosulfonilo, bencilcloruro o bencilbromuro en presencia de una base, tal como hidruro sódico o carbonato potásico y un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C, preferentemente aproximadamente 30 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 del Esquema 1, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula **XVI** se convierte en el compuesto de 4-aminopirrol[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula **XV**, acoplado **XVI** con una amina de la fórmula HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. La reacción se realiza en agua o un disolvente de alcohol, tal como *tert*-butanol, metanol o etanol u otros disolventes orgánicos con alto punto de ebullición, tales como dimetilformamida, trietilamina, 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente aproximadamente 80 °C. Los tiempos de reacción típicos son entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 100 horas, preferentemente aproximadamente 48 horas. Cuando R<sup>5</sup> es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, cada nitrógeno debe protegerse por un grupo protector, tal como bencilo. La eliminación del grupo protector R<sup>5</sup> se realiza en condiciones adecuadas para que el grupo protector en particular que se use no afecte al grupo protector R en el anillo de pirrol[2,3-d]pirimidina. La eliminación del grupo protector R<sup>5</sup>, cuando es bencilo, se realiza en un disolvente de alcohol, tal como etanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador, tal como hidróxido de paladio sobre carbono, a temperaturas que varían entre temperatura ambiente y aproximadamente 70 °C. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno R<sup>5</sup> formado de esta manera puede hacerse reaccionar adicionalmente con una diversidad de electrófilos diferentes de fórmula II. Para la formación de ureas, se hacen reaccionar electrófilos de fórmula II, tales como isocianatos, carbamatos y cloruros de carbamoilo con el nitrógeno R<sup>5</sup> del grupo heteroalquilo en un disolvente, tal como acetonitrilo o dimetilformamida, en presencia de una base, tal como carbonato sódico o potásico, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 72 horas. Para la formación de amida y sulfonamida, se hacen reaccionar electrófilos de fórmula II, tales como acilcloruros y cloruros de sulfonilo, con el nitrógeno R<sup>5</sup> del grupo heteroalquilo en un disolvente, tal como cloruro de metileno en presencia de una base, tal como piridina a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas. La formación de amida también puede realizarse haciendo reaccionar un ácido carboxílico con el grupo heteroalquilo en presencia de una carbodiimida, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en un disolvente, tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas o con un éster activado, tal como éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 4-nitrofenilo en un disolvente, tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o etanol. Para la formación de alquilo, se hacen reaccionar electrófilos de fórmula II, tales como amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, ácidos, nitrilos, ésteres y  $\alpha$ -halo amidas, con el nitrógeno R<sup>5</sup> del grupo heteroalquilo, en un disolvente, tal como metanol a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas. La formación de alquilo también puede realizarse haciendo reaccionar aldehídos con el grupo heteroalquilo en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como metanol, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas.

En la reacción 3 del Esquema 1, la eliminación del grupo protector del compuesto de fórmula **XV**, en la que R es bencenosulfonilo, para dar el compuesto correspondiente de fórmula I, se realiza tratando **XV** con una base alcalina, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente alcohol, tal como metanol o etanol, o disolventes mixtos, tales como alcohol/tetrahidrofurano o alcohol/agua. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, preferentemente 30 minutos. La eliminación del grupo protector del compuesto de fórmula **XV**, en la que R es bencilo, se realiza tratando **XV** con sodio amoniacal a una temperatura de aproximadamente -78 °C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora.

En la reacción 1 del Esquema 2, el compuesto de 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula **XX** se convierte en el compuesto de 4-aminopirrol[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula **XXIV**, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

5 En la reacción 2 del Esquema 2, el compuesto de 4-amino-5-halopirrol[2,3-d]pirimidina de fórmula **XXIV**, en la que R es benzenosulfonato y Z es bromo o yodo, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XXIII**, haciendo reaccionar **XXIV** con (a) ácido arilborónico, cuando R<sup>2</sup> es arilo, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de paladio (0) a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente aproximadamente 70 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, preferentemente aproximadamente 12 horas; (b) alquililos, cuando R<sup>2</sup> es alquilo, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y paladio (0) y un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, preferentemente aproximadamente 3 horas; y (c) alquenos o estirenos, cuando R<sup>2</sup> es vinilo o estirenilo, en presencia de una cantidad catalítica de paladio en dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente aproximadamente 100 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, preferentemente aproximadamente 48 horas.

En la reacción 3 del Esquema 2, el compuesto de fórmula **XXIII** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XV**, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 3 de la Preparación A.

20 En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto de fórmula **XVII** se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **I**, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 2 del Esquema 1.

Los compuestos que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la presente invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona, metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

35 Aquellos compuestos que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales de calcio, sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de la presente invención son las que forman sales no tóxicas de bases con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales no tóxicas de bases incluyen las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables, tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y después evaporación de la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferentemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se complete la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse para administración prolongada.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas puede adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, calcio o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios



convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como, agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos y alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxi-benzoatos o ácido sórbico).

- 5 Para administración bucal, la composición puede adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

Los compuestos activos pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes del uso. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador con bomba que presiona o bombea el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un envase o nebulizador presurizado, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contenga una mezcla en polvo de un compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 25 Una dosis propuesta de los compuestos activos para administración oral, parenteral o bucal para un ser humano adulto normal para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del principio activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (por ejemplo, asma) en un ser humano adulto normal se preparan preferentemente de manera que cada dosis medida o "puff" (descarga) de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces días, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Un compuesto de fórmula (I) administrado en una forma farmacéuticamente aceptable bien en solitario o en combinación con uno o más agentes adicionales que modula un sistema inmunitario mamífero o con agentes antiinflamatorios, agentes que pueden incluir, aunque sin limitación, ciclosporina A (por ejemplo Sandimmune® o Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxispergualina, micofenolato (por ejemplo Cellcept®, azatioprina (por ejemplo Imuran®), daclizumb (por ejemplo Zenapaz®), OKT3 (por ejemplo Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona); y dichos agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o por separado, a través de la misma vía de administración o diferentes, y sobre los mismos programas de administración o diferentes de acuerdo con la realización práctica farmacéutica convencional.

FK506 (Tacrolimus) se proporciona por vía oral a 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, las primeras 48 horas postoperatorias. La dosis se controla por niveles mínimos de Tacrolimus en suero.

- 45 La Ciclosporina A (formulación Sandimmune oral o intravenosa o Neoral®, solución oral o cápsulas) se proporciona por vía oral a 5 mg/kg de peso de corporal, cada 12 horas a las 48 horas postoperatorias. La dosis se controla por niveles mínimos de Ciclosporina A en sangre.

Los agentes activos pueden formularse para administración prolongada de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de dichas formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

- 50 La capacidad de los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir Janus quinasa 3 y, por consiguiente, demostrar su eficacia para el tratamiento de trastornos o afecciones caracterizados por Janus quinasa 3 se muestra mediante las siguientes pruebas de ensayo *in vitro*.

Ensayo biológicoEnsayo enzimático JAK3 (JH1:GST)

El ensayo JAK3 quinasa usa una proteína expresada en células SF9 infectadas con baculovirus (una proteína de fusión de GST y el dominio catalítico de JAK3 humana) purificada por cromatografía de afinidad sobre glutatión-Sepharose. El sustrato para la reacción es ácido poli-glutámico-Tirosina (PGT (4:1), Sigma nº de catálogo P0275), aplicado sobre placas de Nunc Maxi Sorp a 100 µg/ml durante una noche a 37 °C. La mañana después de la aplicación, las placas se lavan tres veces y se añade JAK3 a los pocillos que contienen 100 µl de tampón quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, MgCl<sub>2</sub> 24 mM) + ATP 0,2 uM + ortovanadato de Na 1 mM). La reacción continúa durante 30 minutos a temperatura ambiente y las placas se lavan tres veces más. El nivel de tirosina fosforilada en un pocillo determinado se cuantifica mediante ensayo ELISA convencional usando un anticuerpo anti-fosfotirosina (ICN PY20, cat. nº 69-151-1).

Inhibición de proliferación masiva de linfocitos T dependientes de IL-2 humana

Esta exploración mide el efecto inhibitorio de compuestos sobre la proliferación masiva de linfocitos T dependientes de IL-2 *in vitro*. Dado que la señalización a través del receptor de IL-2 requiere JAK-3, inhibidores de JAK-3 activos en la célula podían inhibir la proliferación masiva de linfocitos T dependientes de IL-2.

Para este ensayo las células se aíslan de sangre humana recién obtenida. Después de separar las células mononucleares usando Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma nº A7054), se aíslan linfocitos T humanos primarios por selección negativa usando Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat nº LK-50T). Los linfocitos T se cultivan a 1-2 x 10<sup>6</sup>/ml en Medio (RPMI + suero de ternero fetal inactivado con calor al 10% (Hyclone Cat nº A-1111-L) + Penicilina/Estreptomicina al 1 % (Gibco)) e inducen a proliferar por adición de PHA 10 µg/ml (Murex Diagnostics, Cat nº HA 16). Después de 3 días a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5%, las células se lavan 3 veces en Medio, se resuspenden a una densidad de 1-2 x 10<sup>6</sup> células/ml en Medio más 100 Unidades/ml de IL-2 humana recombinante (R&D Systems, Cat nº 202-IL). Después de 1 semana las células son dependientes de IL-2 y pueden conservarse hasta 3 semanas incorporando dos veces a la semana volúmenes equivalentes de Medio + 100 Unidades/ml de IL-2.

Para ensayar la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la proliferación de linfocitos T dependientes de IL-2, células dependientes de IL-2 se lavaron 3 veces, se resuspendieron en medio y después se sembraron en placas (50.000 células/pocillo/0,1 ml) en una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (Falcon nº 353075). A partir de una reserva 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO, se añadieron diluciones en serie con factor de dilución de 2 del compuesto en pocillos por triplicado comenzando a 10 uM. Después de una hora, se añadieron 10 Unidades/ml de IL-2 a cada pocillo del ensayo. Después las placas se incubaron a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 72 horas. Después las placas se impulsaron con <sup>3</sup>H-timidina (0,5 uCi/pocillo) (NEN Cat nº NET-027A) y se incubaron 18 horas más. Después Las placas de cultivo se recogieron con un colector de placa de 96 pocillos y se determinó la cantidad de <sup>3</sup>H-timidina incorporada en las células proliferantes por recuento en un contador de escintilación Packard Top Count. Los datos se analizaron representando el % de inhibición de proliferación frente a la concentración del compuesto del ensayo. Para este gráfico se determinó un valor de CI<sub>50</sub> (uM).

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención pero no limitan los detalles de la misma. Los puntos de fusión no son correctos. Los datos de RMN se indican en partes por millón (δ) y se relacionan con la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se especifique otra cosa). Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Se registró la espectrometría de masas de baja resolución (EMBR) sobre una plataforma Hewlett Packard 5989®, que usa ionización química (amonio) o una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (ICPA) de Fisons (o Micro Masa) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% como agente ionizante. Temperatura ambiente o ambiental se refiere a 20-25°C.

**EJEMPLO 1 (formación de sal estable)****45 bisclorhidrato de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina**

A una solución de 23,4 kg de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina en 10 litros de tolueno y 120 litros de etanol a 3 °C se le añadieron 25 litros de HCl al 32% en agua, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Se eliminaron por destilación 100 litros de disolvente en un vacío parcial y se añadieron 215 litros de acetato de etilo a 30 °C. Se eliminaron por destilación 210 litros de disolvente en un vacío parcial, se añadió una segunda cantidad de 215 litros de acetato de etilo y 210 litros más de disolvente se eliminaron por destilación en un vacío parcial. Se añadieron 111 litros acetona a 35 °C, la suspensión se enfrió a 0 °C y después el producto, bisclorhidrato de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina, se retiró por filtración y se lavó con 55 litros de acetona. La torta húmeda se suspendió de nuevo 3 veces en etanol (10 equivalentes de volumen a reflujo) para mejorar la proporción estereomérica de cis:trans de 91:9 a más de 97:3. La recuperación total fue 19,4 kg, rendimiento del 62%. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,55 (m, 5H), 4,88 (s, 3H), 4,52 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,40-3,00 (m, 3H), 2,78 (3, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

**EJEMPLO 2 (resolución)**

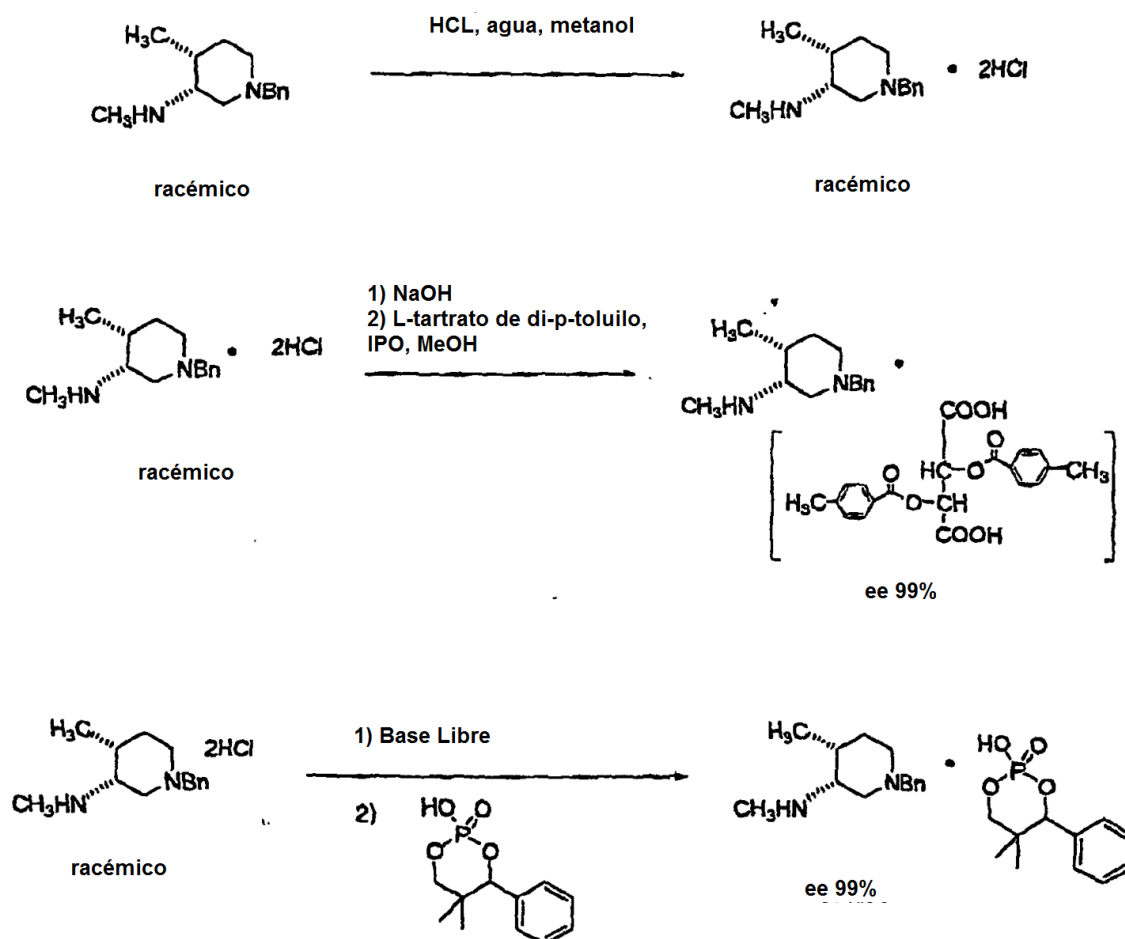
**di-p-toluil-L-tartrato de bis[(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina]**

A una solución de 9,5 kg de bisclorhidrato de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina en 16 litros de agua se le añadieron 33 litros de hidróxido sódico 2 N. Se precipitaron sólidos de la mezcla. La suspensión se diluyó con 43 litros de isopropanol y 11 litros de metanol para redissolver los sólidos. Se añadió ácido di-p-toluil-L-tartárico (6,3 kg), con precipitación de sólidos. La suspensión se calentó a reflujo para redissolver los sólidos y después se enfrió lentamente a 72 °C. Se añadieron semillas de di-p-toluil-L-tartrato de bis[(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina] (180 gramos) y la solución turbia se enfrió lentamente a 15 °C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con isopropanol para producir 5,9 kg de di-p-toluil-L-tartrato de bis[(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina] con un rendimiento del 44%. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 7H), 5,86 (s, 1H), 4,91 (s, 3H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

**EJEMPLO 3 (resolución de Phencyphos)**

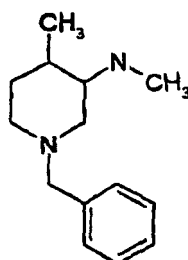
A una solución de 6,83 gramos (31,3 mmol) en 250 ml IPA y 10 ml de agua se le añadieron 7,57 g (+) phencyphos (31,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a fin de obtener una solución transparente. a una temperatura de aproximadamente 65 °C, se añadieron cristales de siembra con un ee del 90%. La cristalización comenzó en una hora y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante una noche, el aislamiento proporcionó 6,85 g (47%) con un ee del 99%. El filtrado se concentró, se añadieron TBME, agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó. El aceite resultante (3,99 gramos) se disolvió en 200 ml de IPA y 10 ml de agua y se añadieron 4,4 gramos de (-) phencyphos. La mezcla se calentó a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Esto proporcionó 6 gramos (41%) de sal con un ee de +99,9%. Se realizaron análisis en la amina libre. La amina libre se obtuvo por tratamiento de la sal con TBME, agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

A continuación se ilustran esquemáticamente los procedimientos de los Ejemplos 1 a 3 (en los que Bn se define como bencilo (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)):



**EJEMPLO 4**

Se resolvió una mezcla racémica del compuesto de fórmula III:



CP-673,881

III

Procesado de muestras:

Un compuesto de fórmula III se filtró a través de un disco de filtro de Nylon 66 de 0,2 um.

5 Procedimiento: (etanol al 96%, agua al 4% como disolvente)

Se disolvieron 0,8711 gramos del compuesto de fórmula III, del filtrado, en 5,0 ml de una proporción 96:4 de etanol/agua, se añadieron 1,544 gramos de ácido di-p-toluoil-L-tartárico y la mezcla se agitó para obtener una solución transparente. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La suspensión resultante se filtró sobre un papel de filtro Whatman N° 2 y se lavó con 4,0 ml de una proporción 96:4 de etanol/agua. Los sólidos se secaron al aire para dar 0,488 gramos de la sal diastereomérica.

Se suspendieron 0,488 gramos de la sal diastereomérica en 50 ml de agua y después se añadieron 50 ml de cloruro de metileno. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9 usando bicarbonato sódico saturado seguido de hidróxido sódico 1,0 N. Después de completar el ajuste del pH, las fases se separaron y la fase de cloruro de metileno se filtró a través de un papel de filtro Whatman N° 2. Después, los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida, dando un aceite de color naranja claro. No se determinó el peso. Este aceite se valoró por cromatografía de gases.

Ensayo analítico: enantiómero deseado al 97,3% por porcentaje de área normalizada.

**EJEMPLO 5**Procedimiento: (etanol al 100% como disolvente)

20 Se disolvieron 0,8714 gramos de (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina en 5,0 ml de etanol de graduación 100%. Se añadieron 1,544 gramos de ácido di-p-toluoil-L-tartárico se añadió y la mezcla se agitó para obtener una solución transparente. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La suspensión resultante se filtró sobre un papel de filtro Whatman N° 2 y se lavó con 4,0 ml de una proporción 96:4 de etanol/agua. Los sólidos se secaron al aire para dar 0,628 gramos de la sal diastereomérica.

25 Se suspendieron 0,628 gramos de la sal diastereomérica en 50 ml de agua y después se añadieron 50 ml de cloruro de metileno. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9 usando bicarbonato sódico saturado seguido de hidróxido sódico 0,1 N. Después de completar el ajuste del pH, las fases se separaron y la fase de cloruro de metileno se filtró a través de un papel de filtro Whatman N° 2. Después, se eliminaron los disolventes por evaporación a presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro. No se determinó el peso. La valoración del aceite proporcionó el ensayo analítico: enantiómero deseado al 90,5% por porcentaje de área normalizada.

**EJEMPLO 6**3-{(3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitriloProcedimiento A(3R,4R)-(1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

35 Se combinaron 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (5,37 gramos, 34,9 mmol), preparada por el procedimiento de Davoll, J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960), que se incorpora por referencia en su totalidad, el producto del Ejemplo 2 (6 gramos, 27,5 mmol) y carbonato potásico (11,4 gramos, 82,5 mmol) en agua (60 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 90 h. La mezcla se enfrió a 90 °C y se añadió tolueno (60 ml). La mezcla bifásica se filtró con ayuda

de un filtro y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases de tolueno combinadas se lavaron con NaOH 1 N, se trataron con carbón activado y se filtraron con ayuda de un filtró. El tolueno se evaporó al vacío y el residuo se cristalizó en una mezcla 1:1 de acetato de isopropilo y hexanos, proporcionando 5 gramos de un sólido de color blanquecino; rendimiento del 54%. EMBR: 336,1 (M+1).

#### 5 Procedimiento B

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

Al producto del Procedimiento A (0,7 gramos, 2,19 mmol) disuelto en 15 ml de etanol, se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla de reacción se desgasificó mediante una purga con nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 gramos de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (agua al 50%) (Aldrich) y la mezcla resultante se agitó (agitador Parr) en una atmósfera de hidrógeno de 0,34 MPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción filtrada con Celite se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; metanol al 5% en diclorometano), proporcionando 0,48 gramos (90%) del compuesto del título. EMBR: 246,1 (M+1).

#### Procedimiento C

##### 15 3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-oxo-propionitrilo

A una solución agitada del producto del Procedimiento B (1,0 g) disuelta en 30 ml de etanol se le añadieron 0,82 g de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 1,1 g (86%) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EMBR: 313 (M+ 1).

#### **Ejemplo 7**

##### 1-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-etanona

25 A una solución agitada del producto del Procedimiento B (0,03 gramos, 0,114 mmol) disuelta en 5 ml de diclorometano/piridina 10:1 se le añadieron (0,018 gramos, 0,228 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado (NaHCO<sub>3</sub>). La fase orgánica se lavó de nuevo con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (PTLC) (sílice; metanol al 4% en diclorometano), proporcionando 0,005 g (15%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Los compuestos del título para los ejemplos 8-31 se prepararon por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 7.

#### **Ejemplo 8**

##### **(3R,4R)-[1-(2-Amino-etanosulfonyl)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

#### 35 **Ejemplo 9**

##### **(3R,4R)-(1-Etanosulfonyl-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

#### **Ejemplo 10**

##### **(3R,4R)-[1-(Butano-1-sulfonyl)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

#### **Ejemplo 11**

40 **Éster isobutílico del ácido (3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico**

#### **Ejemplo 12**

##### **N-(2-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonyl)-etil)-propionamida**

**Ejemplo 13**

Éster metílico del ácido (2-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonil)-etil)-carbámico

**Ejemplo 14**

5 **N-(2-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonil)-etil)-isobutiramida**

**Ejemplo 15**

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

**Ejemplo 16**

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

10 **Ejemplo 17**

**(3R,4R)-Metil-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

**Ejemplo 18**

**(3R,4R)-[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

**Ejemplo 19**

15 **2,2-Dimetil-N-((3R,4R)-2-(4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-sulfonil)-etil)-propionamida**

**Ejemplo 20**

Éster *terc*-butílico del ácido (3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-carbámico

20 **Ejemplo 21**

**Metil-[(3R,4R)-4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amina**

**Ejemplo 22**

**3-Amino-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-propan-1-ona**

**Ejemplo 23**

25 **2-Metoxi-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-etanona**

**Ejemplo 24**

**2-Dimetilamino-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-etanona**

**Ejemplo 25**

30 **Éster *terc*-butílico del ácido (3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-carbámico**

**Ejemplo 26**

**3,3,3-Trifluoro-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-propan-1-ona**

**Ejemplo 27**

**N-(2-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-2-oxo-etil)-acetamida**

35 **Ejemplo 28**

**3-Etoxi-1-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-propan-1-ona**

**Ejemplo 29**

**Metilamida el ácido (3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico**

**Ejemplo 30**

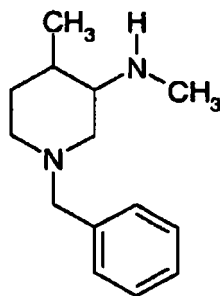
**Dietilamida del ácido (3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico**

**Ejemplo 31**

**(3R,4R)-Metil-[4-metil-1-(2-metilamino-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina**

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para resolver enantiómeros de un compuesto de la fórmula (III):

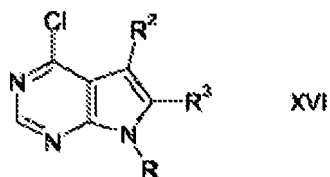


III

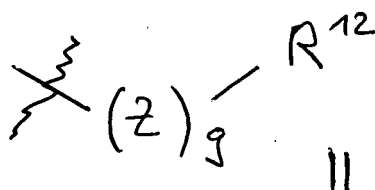
- 5 sales farmacéuticamente aceptables del mismos y base libre del mismo; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- a) mezclar una mezcla racémica de enantiómeros del compuesto de fórmula (III) en un disolvente con un compuesto de resolución que tiene una estereoespecificidad definida para formar una solución, siendo capaz el agente de resolución de unirse al menos a al menos uno, pero no a todos los enantiómeros para formar un precipitado que contenga al menos un enantiómeros;
  - 10 b) dejar que la mezcla repose durante un tiempo suficiente para permitir la precipitación sustancial de un enantiómero estereoespecífico de la mezcla racémica a partir de la solución y en la que otro de los enantiómeros permanece en la solución; y
  - c) dependiendo del enantiómero estereoespecífico del compuesto que se desee, recoger el precipitado y purificarlo o recoger la solución y recrystalizar el enantiómero contenido en la solución.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de resolución se selecciona entre ácido tartárico y sus derivados y ácido adeno y derivados del mismo.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que los derivados de ácido tartárico comprenden ácidos toluoil y benzoil tartáricos en conformación estereoespecífica.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el derivado de ácido tartárico es ácido di-p-toluoil-L-tartárico.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido adeno comprende (-) Phencyphos.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto se convierte en una forma de sal de adición de ácidos del mismo antes de la etapa de resolución.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la forma de sal de adición de ácidos es una forma de sal clorhidrato.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la temperatura a la que se realizan la resolución y la precipitación es la temperatura ambiente y el tiempo no es superior aproximadamente cuatro horas.
9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la sal clorhidrato del compuesto se forma en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano y mezclas de los mismos.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente en el que se forma la sal clorhidrato comprende etanol con una cantidad menor de tolueno como codisolvente.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de etilo, tolueno, acetonitrilo, heptano, agua y mezclas de los mismos.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se añaden cristales de siembra del enantiómero de precipitación para facilitar dicha precipitación.
13. Un procedimiento para preparar 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxopropionitrilo o la sal farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas (a) a (c) de la reivindicación 1 y que comprende además las etapas de:



d) hacer reaccionar el enantiómero estereoespecífico deseado formado en la etapa (c) con un compuesto de la fórmula



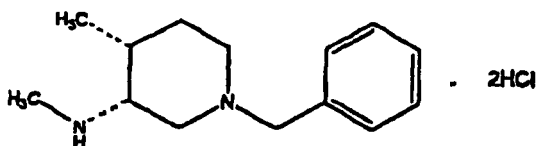
- 5 en la que cada uno de R, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
 e) eliminar el grupo protector bencilo para obtener metil-((3R,4R)-4-metil-piperidin-3-il)-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina; y  
 f) hacer reaccionar el compuesto obtenido después de la etapa e) con un compuesto que contiene un resto de la fórmula II



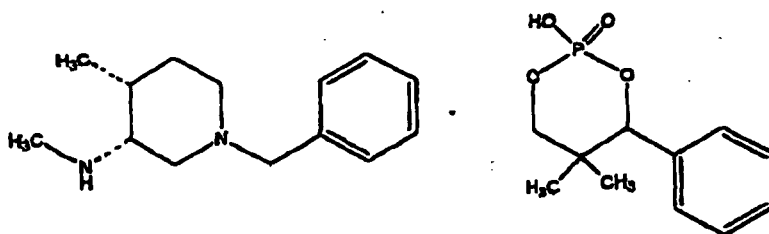
- 10 en la que  
 g es 1;  
 Z es carbonilo;  
 R<sup>12</sup> es cianometilo.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el enantiómero formado en la etapa (c) es di-p-toluil-L-tartrato de bis[(1-bencil-4-metilpiperidin-3- il)-metilamina]

15. Un compuesto de la fórmula



16. Un compuesto de la fórmula



- 20 17. Un compuesto de la fórmula

