

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 385**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05015454 .1**
96 Fecha de presentación: **29.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1666481**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidinil)-3-oxo-propionitrilo como inhibidor de proteína cinasa**

30 Prioridad:
31.05.2001 US 294775 P
06.12.2001 US 341048 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2012

73 Titular/es:
PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
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/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 393 385 T3

DESCRIPCIÓN

3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidinil)-3-oxo-propionitrilo como inhibidor de proteína cinasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina y a procedimientos de uso de tales compuestos como inhibidores de proteína cinasas, tales como la enzima Janus cinasa 3.

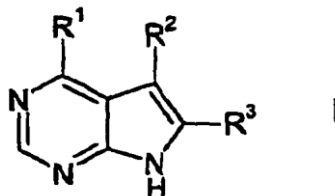
Antecedentes de la invención

- Los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina son inhibidores de proteína cinasas tales como la enzima Janus cinasa 3 (JAK3) y, por tanto, son un tratamiento útil como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, 10 cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones en las que sería deseable la inmunosupresión. En la solicitud en trámite junto con la presente, número de serie 09/732669, presentada el 8 de diciembre de 2000 y cedida al cesionario de la presente invención se describen compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, composiciones farmacéuticas de los mismos y procedimientos de uso. En principio se obtienen mezclas racémicas de los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina 15 mientras que los preferentes son los enantiómeros individuales en forma aislada sustancialmente pura y a veces requeridos para su uso como fármaco. Es posible predeterminar la estereoquímica de los compuestos usando compuestos precursores estereoespecíficos en la síntesis de los mismos. Los procedimientos de la presente invención se refieren por consiguiente, de forma específica, a un procedimiento para la resolución con sales quirales sustancial de 20 mezclas racémicas de compuestos precursores, usada en la producción de las formas enantioméricas separadas de los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina.

Sumario de la invención

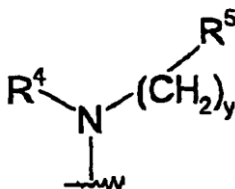
El alcance de la patente se define en las reivindicaciones.

- 25 La presente descripción se refiere a procedimientos para la resolución de enantiómeros de los precursores usados en la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula y en particular su grupo R^1



o sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que

R^1 es un grupo de fórmula

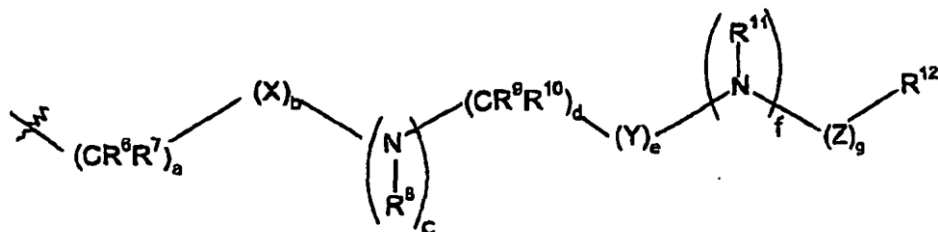


- 30 en la que y es 0, 1 o 2;

- R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), estando opcionalmente sustituidos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), acil (C_1-C_6)oxi, alquil (C_1-C_6)amino, (alquil (C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6) o acil (C_1-C_6)amino; o R^4 es cicloalquilo (C_3-C_{10}), estando opcionalmente sustituido el grupo cicloalquilo 35 con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, acil (C_1-C_6)oxi, acil (C_1-C_6)amino, alquil (C_1-C_6)amino, (alquil (C_1-C_6))₂amino, ciano, cianoalquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), nitro, nitroalquilo (C_1-C_6) o acil (C_1-C_6)amino;

- R^6 es heterocicloalquilo (C_1-C_8), en el que los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxilo, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo, acilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-CO-NH, alquil (C_1-C_6)amino-CO-, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6)amino, aminoalquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)oxi-alquilo (C_1-C_6), nitro, cianoalquilo (C_1-C_6), 40

- haloalquilo (C₁-C₆), nitroalquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)amino, acil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)acil (C₁-C₆)amino, aminoacilo (C₁-C₆), aminoacil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoacilo (C₁-C₆), ((alquil (C₁-C₆))₂aminoacilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_malquilo (C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo (C₁-C₆), en los que m es 0, 1 o 2, y cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); o un grupo de fórmula II



II

en la que a es 0, 1, 2, 3 o 4:

b, c, e, f y g son cada uno independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

- 10 X es S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2;

- 15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, acil (C₁-C₆)oxi, acil (C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), trifluorometilalquilo (C₁-C₆), nitro, nitroalquilo (C₁-C₆) o acil (C₁-C₆)amino;

- 20 R¹² es carboxilo, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo, acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH, alquil (C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)amino, hidroalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)oxi-alquilo (C₁-C₆), nitro, cianoalquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), nitroalquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)amino, acil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)acil (C₁-C₆)amino, aminoacilo (C₁-C₆), aminoacil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoacilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂aminoacilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo (C₁-C₆), en los que m es 0, 1 o 2, y en los que cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

- 30 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), en los que los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquil (C₁-C₆)tio, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₉) o arilo (C₆-C₁₀); o R² y R³ son cada uno independientemente cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, aril (C₆-C₁₀)amino, alquil (C₁-C₆)tio, aril (C₆-C₁₀)tio, alquil (C₁-C₆)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)sulfinilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)sulfonilo, acilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o arilo (C₆-C₁₀), en los que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₆), carboxialcoxi (C₁-C₆), benciloxicarbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino, aril (C₆-C₁₀)alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-NH-, (alquil (C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril (C₆-C₁₀)amino-CO-NH-, heteroaril (C₅-C₉)amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril (C₆-C₁₀)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₉) o heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención se refiere también a la producción de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables estereoespecíficas de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos anteriormente citados de esta invención son las que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como 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, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato).

La descripción también se refiere a sales de adición de bases estereoespecíficas de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con los citados compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, los derivados de los cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tal como N-metilglucamina-(meglumina) y alcanolamonio inferiores y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El término “alquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarbonados saturados monovalentes con restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos.

El término “alcoxi”, tal como se utiliza en el presente documento, incluye grupos O-alquilo en los que “alquilo” es como se ha definido anteriormente.

El término “halo”, tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces. Cuando están presentes los citados enlaces, los compuestos de la invención existen en configuraciones *cis* y *trans*, y como mezclas de las mismas. A menos que se indique de otro modo, los grupos alquilo y alqueno a los que se hace referencia en el presente documento, así como los restos alquilo de otros grupos al los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. A menos que se indique de otro modo, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Heterocicloalquilo (C_2-C_9), cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidropirano, pirano, tiopirano, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromo, etc. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de los citados anillos heterocicloalquilo (C_2-C_9) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

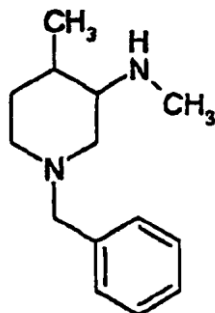
Heteroarilo (C_2-C_9), cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 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, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[*b*]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, etc. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de los citados anillos de heterocicloalquilo (C_2-C_9) es a través de un átomo de carbono o un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3 .

Ariilo (C_6-C_{10}), cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a fenilo o naftilo.

Los compuestos usados incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*). Los compuestos usados tienen centros asimétricos y, por tanto, son quirales y existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta descripción se refiere a la resolución de isómeros ópticos y estereoisómeros de los precursores de constituyentes y de este modo compuestos mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que puedan emplear o contenerlas. En este sentido, la descripción incluye tanto las configuraciones *E* y *Z*. Los compuestos de fórmula I pueden existir también como tautómeros. Esta descripción se refiere a tales tautómeros y mezclas de los mismos. En particular, la resolución de mezclas racémicas de enantiómeros de compuestos, usada a la hora de proporcionar el sustituyente R^1 de la fórmula I, se efectúa tratando la mezcla racémica con un isómero óptico específico de un ácido tartárico o tartrato disueltos en un disolvente apropiado tal como etanol con o sin agua como disolvente común. La resolución para obtener el enantiómero deseado con un exceso del 90% es posible de acuerdo con el procedimiento con el uso de agentes de resolución tales como isómeros ópticos de ácido tartárico y derivados de ácido tartárico tales como ácido di-*p*-toluilo-L-tartárico y sal de ácido (S)-(+)-Andeno (pencifós, (S)-(+)-2-hidroxi-5,5-dimetil-fenil-1,3,2-dioxifosforinano-2-óxido).

La interacción entre antípodas del material de resolución y el enantiómero específico proporciona una resolución de la mezcla racémica por lo que un precipitado del material de resolución y el enantiómero proporciona uno de los materiales estereoespecíficos deseado y donde, de este modo, el enantiómero restante en solución se puede aislar por separado. Así, dependiendo del enantiómero específico deseado y el procedimiento de separación usado (es decir, a partir de precipitado o en solución), la naturaleza estereoespecífica de la naturaleza de resolución se pueden seleccionar de forma concomitante; por ejemplo, una forma "L" del agente de resolución tal como un derivado tartrato proporciona un precipitado de una forma "R" del sustituyente R¹ y una solución que contiene la forma "L" y viceversa.

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



El procedimiento de resolución del compuesto de fórmula III se efectúa por las etapas de:

a) mezclar una mezcla racémica del compuesto de fórmula III en una solución apropiada con un compuesto de resolución que tenga una estereoespecificidad definida, durante un tiempo suficiente para permitir la precipitación sustancial de un isómero estereoespecífico de la mezcla racémica en la solución;

b) dependiendo de la forma estereoespecífica del compuesto que se desee, o recoger el precipitado y purificarlo, o recoger las aguas madres y recrystalizar el enantiómero contenido en las mismas.

Con algunos materiales se forma una suspensión y no una solución con la resolución descrita en el presente documento que implica una conversión de suspensión a solución. El término "solución" abarca tanto una solución y una suspensión.

La temperatura a la cual se efectúa la resolución y precipitación es preferentemente temperatura ambiente y aunque el tiempo de precipitación no está limitado por la eficiencia, el tiempo es preferentemente no mayor que aproximadamente cuatro horas. Con el fin de facilitar la resolución es deseable usar enantiómeros en la mezcla racémica que estén en una forma estable y el compuesto de fórmula II es el más estable en la forma de sal de adición de ácidos tal como una sal clorhidrato, en lugar de en forma de base libre, y se prefiere que la mezcla de compuesto racémica se convierta por consiguiente antes de la resolución. Así, por ejemplo, la formación de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula II se efectúa preferentemente en etanol con una pequeña cantidad de tolueno como disolvente común. De forma alternativa, en la formación de la sal se pueden usar metanol, isopropanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano (o mezclas de los mismos con o sin agua como disolvente común) con disolventes comunes de tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano o tetrahidrofurano. La sal HCl es particularmente preferente puesto que esta forma proporciona una purificación superior y enriquecida de otros estereómeros de la etapa anterior.

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

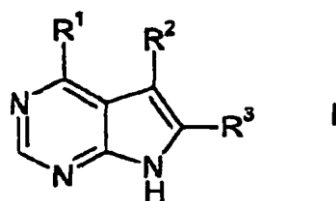
Un disolvente de aislamiento preferente es acetona. Otros disolventes útiles en este sentido incluyen isopropanol, etanol, metil etil cetona, metil isopropil cetona, acetonitrilo y tetrahidrofurano. Los disolventes también se pueden usar como disolventes comunes entre si o con agua.

Compuestos de resolución preferentes incluyen ácido tartárico y sus derivados tales como ácido toluoil y benzoil tartárico en la conformación estereoespecífica, como se ha descrito. Otros compuestos de resolución incluyen ácido adeno estereoespecífico y derivados de los mismos.

Para facilitar la precipitación y recrystalización es opcional la adición de iniciadores, aunque se prefiere con el fin de obtener un material con mayor ee con menores recrystalizaciones.

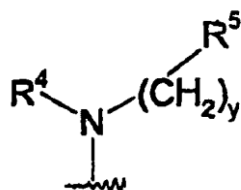
Con el objeto de ilustrar el procedimiento y la eficacia se presentan los siguientes ejemplos.

La presente descripción se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que

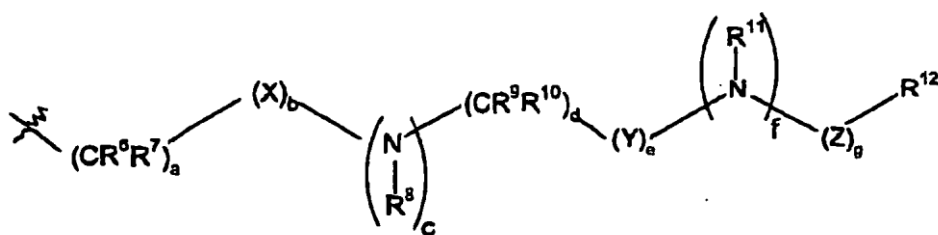
R¹ es un grupo de fórmula



5 en la que y es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilo, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), estando opcionalmente sustituidos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), acil (C₁-C₆)oxi, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) o acil (C₁-C₆)amino; o R⁴ es cicloalquilo (C₃-C₁₀), estando opcionalmente sustituido el grupo cicloalquilo con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, acil (C₁-C₆)oxi, acil (C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₈)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), nitro, nitroalquilo (C₁-C₈) o acil (C₁-C₆)amino;

R⁵ es heterocicloalquilo (C₁-C₉), en el que los grupos heterocicloalquilo deben estar sustituidos con uno a cinco carboxilo, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo, acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₆)amino, aminoalquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH, alquil (C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)amino, aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₈)alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)oxi-alquilo (C₁-C₆), nitro, cianoalquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₈), nitroalquilo (C₁-C₈), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)amino, acil (C₁-C₈)aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₈)acil (C₁-C₆)amino, aminoacilo (C₁-C₆), aminoacil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoacilo (C₁-C₆), ((alquil (C₁-C₆))₂aminoacilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁶R¹⁸N-CO-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-S(O)ₘ, R¹⁵R¹⁶NS(O)ₘ, R¹⁵R¹⁶NS(O)ₘalquilo (C₁-C₆), R¹⁵S(O)ₘR¹⁶N, R¹⁵S(O)ₘR¹⁶N-alquilo (C₁-C₆), en los que m es 0, 1 o 2, y cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); o un grupo de fórmula II



II

en la que a es 0, 1, 2, 3 o 4:

b, c, e, f y g son cada uno independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

25 X es S(O)ₙ, en el que n es 0, 1 o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)ₙ, en el que n es 0, 1 o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)ₙ, en el que n es 0, 1 o 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, acil (C₁-C₆)oxi, acil (C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₆)

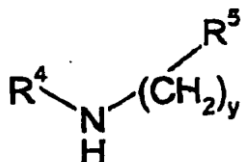
C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), trifluorometilalquilo (C₁-C₆), nitro, nitroalquilo (C₁-C₆) o acil (C₁-C₆)amino;

- 5 R¹² es carboxilo, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halo, acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)amino, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)oxi-alquilo (C₁-C₆), nitro, cianoalquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), nitroalquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)amino, acil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)acil (C₁-C₆)amino, aminoacilo (C₁-C₆), aminoacil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoacilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂aminoacilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquilo (C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquilo (C₁-C₆), en los que m es 0, 1 o 2, y cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

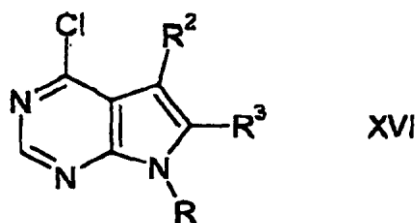
- 15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), en los que los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquil (C₁-C₆)tio, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₉) o arilo (C₆-C₁₀); o R² y R³ son cada uno independientemente cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, aril (C₆-C₁₀)amino, alquil (C₁-C₆)tio, aril (C₆-C₁₀)tio, alquil (C₁-C₆)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)sulfonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)sulfonilo, acilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o arilo (C₅-C₁₀), en los que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₆), carboxialcoxi (C₁-C₆), benciloxicarbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), arilo (C₈-C₁₀), amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino, aril (C₆-C₁₀)alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)amino, (alquil (C₁-C₆))₂amino, alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-NH-, (alquil (C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril (C₈-C₁₀)amino-CO-NH-, heteroaril (C₅-C₉)amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), aril (C₈-C₁₀)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)sulfonilamino, aril (C₆-C₁₀)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₉) o heterocicloalquilo (C₂-C₉);

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- a) mezclar una mezcla racémica de compuestos enantioméricos de fórmula



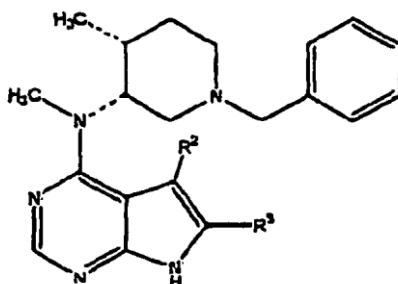
- 35 en la que y, R⁴ y R⁵ son como se ha definido antes, en un disolvente, con un compuesto de resolución que tiene una estereoespecificidad definida, para formar una solución y siendo dicho agente de resolución capaz de unirse con al menos uno, aunque no todos los citados enantiómeros para formar un precipitado, que contiene dicho al menos uno de dichos enantiómeros,
- 40 b) dejar reposar la mezcla un tiempo suficiente para permitir la precipitación sustancial de un enantiómero estereoespecífico de la mezcla racémica en la solución y en la que otro de dichos enantiómeros permanece en dicha solución;
- c) dependiendo del enantiómero estereoespecífico del compuesto que se desea, recoger el precipitado y purificarlo, o recoger la solución que contiene el otro de dichos enantiómeros y recrystallizar el enantiómero contenido en dicha solución; y
- 45 d) hacer reaccionar el enantiómero estereoespecífico deseado así formado con un compuesto de fórmula



XVI

en la que R es hidrógeno o un grupo protector y R² y R³ son como se ha definido antes.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula



- 5 en la que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo, alquenoilo (C₂-C₆), alquinoilo (C₂-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), en los que los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, aminoalquilo (C₁-C₆)tio, alquilo (C₁-C₆)amino, (alquilo (C₁-C₆))₂amino, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₉) o arilo (C₆-C₁₀); o R² y R³ son cada uno independientemente cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquilo (C₁-C₈)amino, (alquilo (C₁-C₆))₂amino, arilo (C₆-C₁₀)amino, alquilo (C₁-C₆)tio, arilo (C₈-C₁₀)tio, alquilo (C₁-C₆)sulfinilo, arilo (C₆-C₁₀)sulfinilo, alquilo (C₁-C₆)sulfonilo, arilo (C₆-C₁₀)sulfonilo, acilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH-, alquilo (C₁-C₈)amino-CO-, heteroarilo (C₅-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o arilo (C₆-C₁₀), en los que los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₆)-CO-NH-, alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₈), carboxialcoxi (C₁-C₈), benciloxicarbonilalcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)carbonilalcoxi (C₁-C₈), arilo (C₈-C₁₀), amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₈)carbonilamino, arilo (C₈-C₁₀)alcoxi (C₁-C₆)carbonilamino, alquilo (C₁-C₆)amino, (alquilo (C₁-C₆))₂amino, alquilo (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₈), (alquilo (C₁-C₈))₂aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxilo, carboxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH-, alquilo (C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo (C₅-C₈), amino-CO-NH-, alquilo (C₁-C₈)amino-CO-NH-, (alquilo (C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, arilo (C₅-C₁₀)amino-CO-NH-, heteroarilo (C₅-C₁₀)amino-CO-NH-, alquilo (C₁-C₆)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), (alquilo (C₁-C₈))₂amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₀)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₉)amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₆)sulfonilo, alquilo (C₁-C₆)sulfonilamino, alquilo (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀)sulfonilo, arilo (C₆-C₁₀)sulfonilamino, arilo (C₅-C₁₀)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₈)sulfonilamino, alquilo (C₁-C₅)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₅), heteroarilo (C₅-C₉) o heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención se refiere al compuesto:

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

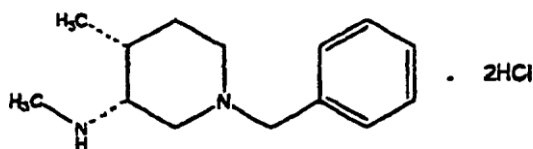
- La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un trastorno o estado patológico seleccionado de rechazo del trasplante de un órgano, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones, o (b) la inhibición de proteína cinasas o Janus cinasa 3 (JAK 3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto específicamente preferente descrito antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en tales trastornos o estados patológicos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La presente invención se refiere también a un procedimiento para la inhibición de proteína cinasas o Janus cinasa 3 (JAK 3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto específicamente preferente descrito antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

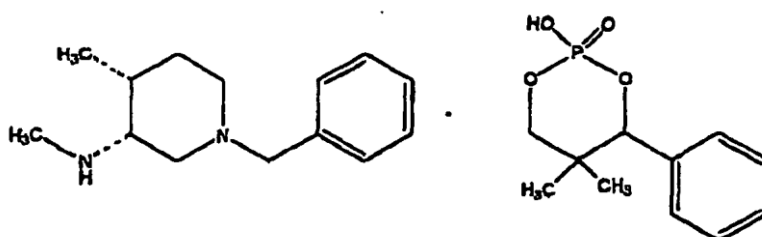
- La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o estado patológico seleccionado de rechazo del trasplante de un órgano, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del

tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto específicamente preferente descrito antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento de dicho estado patológico.

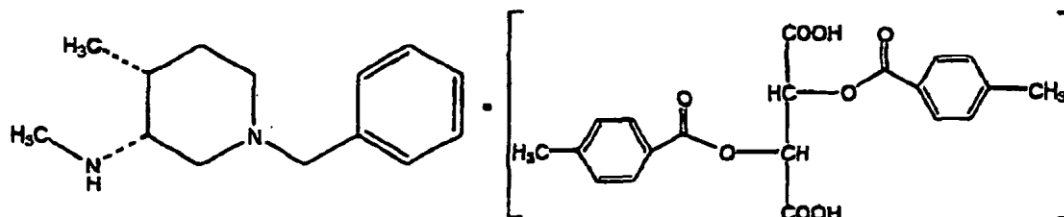
- 5 La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



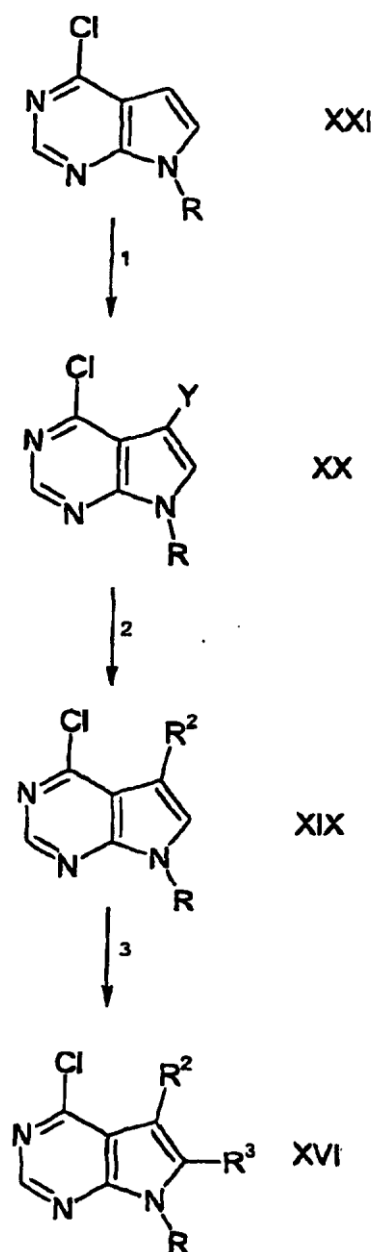
La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



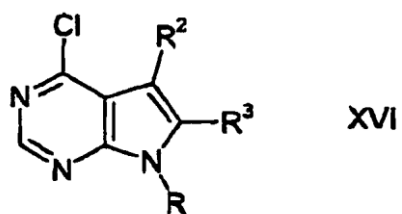
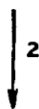
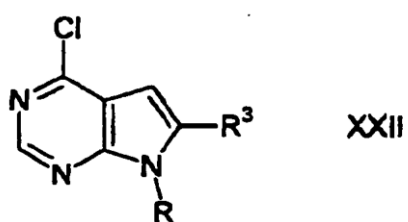
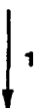
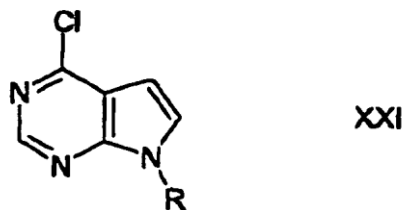
10 Descripción detallada

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos. A no ser que se indique de otro modo, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 en los esquemas de reacción y en la descripción siguiente son como se han definido antes.

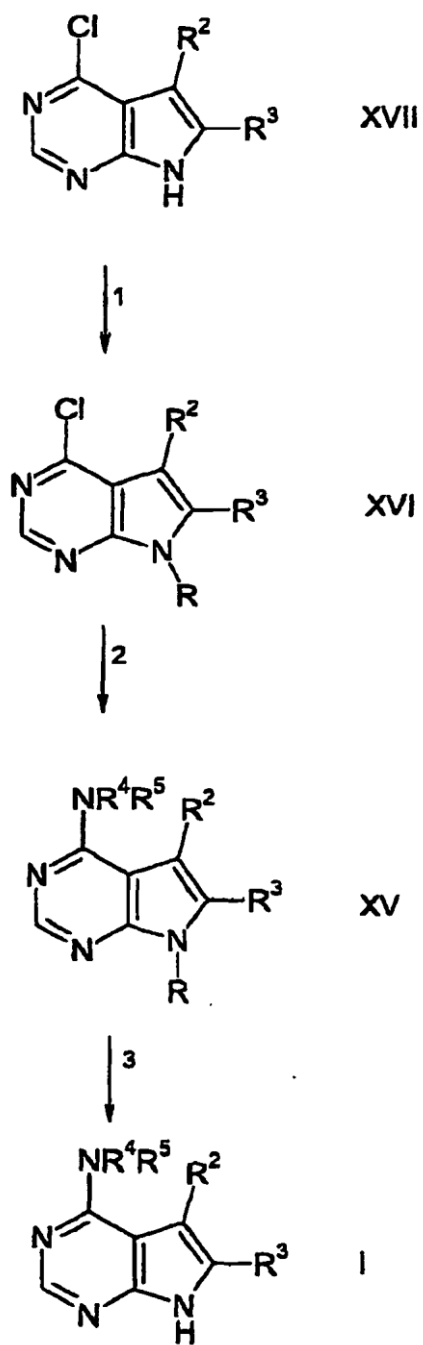
PREPARACIÓN A



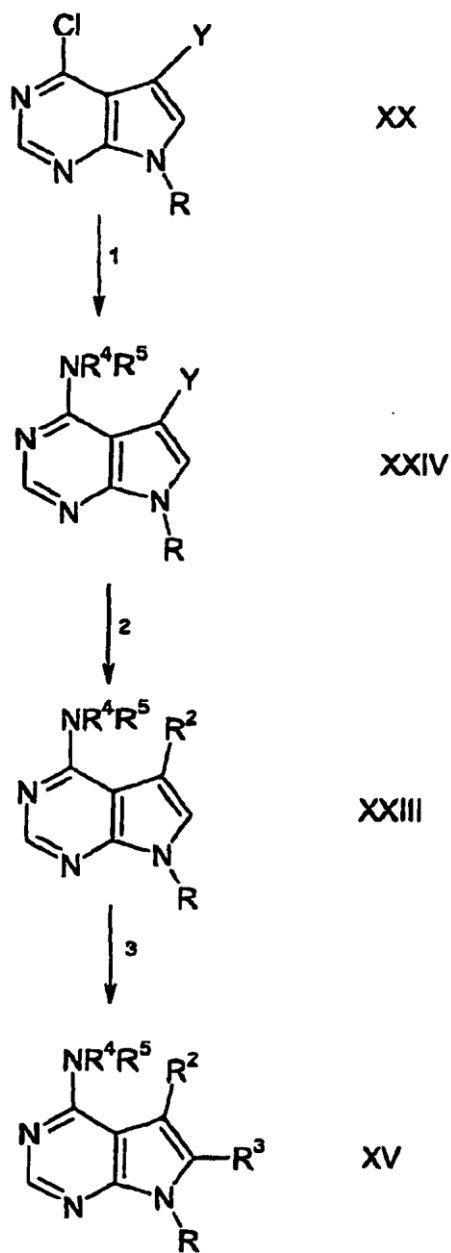
PREPARACIÓN B



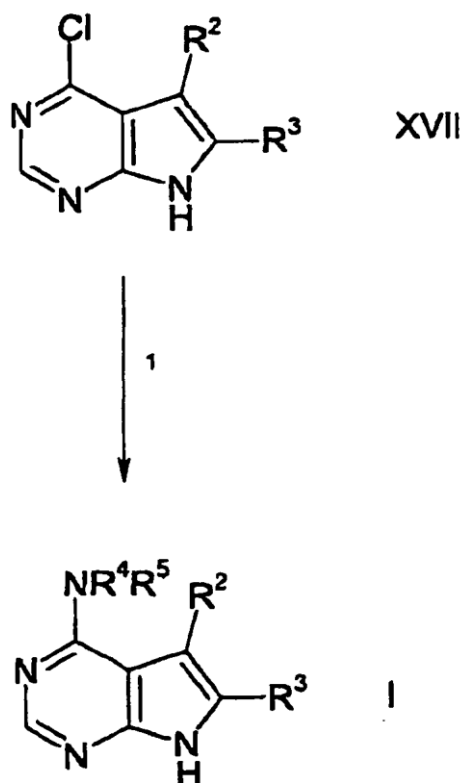
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



ESQUEMA 3



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 bencenosulfonylo 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 comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente durante 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 correspondiente 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XX**, en la que Y es nitro, haciendo reaccionar **XXI** con ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 10 °C, preferentemente a aproximadamente 0 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferentemente durante aproximadamente 10 minutos. El compuesto de fórmula **XXI**, en la que Y es nitro, se convierte en la correspondiente 4-cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XX**, en la que Y es amino, haciendo reaccionar **XXI**, en una diversidad de condiciones conocidas por un experto en la técnica tales como hidrogenolisis con 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 fórmula **XX**, en la que R es hidrógeno, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XIX**, en la que R² es alquilo (C₁-C₆) o bencilo, tratando **XX** con N-butil litio, a una temperatura de aproximadamente -78 °C, y reacción del intermediario dianión formado de este modo con un haluro de alquilo o haluro de bencilo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a temperatura ambiente. Como alternativa, el dianión así formado se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-5-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula **XIX**, en la que R² es hidroxilo. El compuesto de fórmula **XX**, en la que Y es bromo o yodo y R es bencenosulfonato, se convierte en el compuesto de fórmula **XIX**, en la que R² es arilo (C₆-C₁₂) o vinilo, tratando **XX** con N-butil litio, a una temperatura de aproximadamente de -78 °C, seguido de la adición de cloruro de cinc, a una temperatura de aproximadamente -78 °C. El intermediario de organo cinc correspondiente formado de este modo se hace reaccionar seguidamente con yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, preferentemente a aproximadamente 70 °C durante un periodo tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 1 hora.

En la reacción 3 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XIX** se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula **XVI** tratando **XIX** con N-butil litio, diisopropilamina de litio o hidruro sódico, a una temperatura de aproximadamente -78 °C, en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. El intermediario aniónico

formado de este modo se hace reaccionar seguidamente con (a) haluro de alquilo o haluro de bencilo, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a -78 °C, cuando R³ es alquilo o bencilo; (b) un aldehído o cetona, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a -78 °C, cuando R³ es alcoxi; y (c) cloruro de cinc a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a -78 °C, y el intermedio de organo cinc correspondiente así formado se hace reaccionar seguidamente con yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción resultante se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, preferentemente a aproximadamente 70 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente, durante aproximadamente 1 hora. Como alternativa, el anión así formado se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el correspondiente compuesto de 4-cloro-6-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XVI**, en la que R³ es hidroxilo.

En la reacción 1 de la Preparación **B**, el compuesto de 4-cloropirrolo[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 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-cloropirrolo[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, cloruro de bencilo o bromuro de bencilo 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 agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C, preferentemente aproximadamente 30 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

En la reacción 2 del Esquema **1**, el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XVI** se convierte en el correspondiente compuesto de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula **XV** por acoplamiento de **XVI** con una amina de fórmula HNR⁴R⁵. La reacción se lleva a cabo en agua o en un alcohol disolvente, tal como *tert*-butanol, metanol o etanol, u otros disolventes orgánicos de alto punto de ebullición, tal como dimetilformamida, trietilamina, 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente a aproximadamente 80 °C. Los tiempos de reacción típicos están comprendidos entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 100 horas, preferentemente aproximadamente 48 horas. Cuando R⁵ es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, cada nitrógeno deberá estar protegido con un grupo protector, tal como bencilo. La retirada del grupo protector de R⁵ se realiza en condiciones apropiadas para ese grupo protector particular en uso que no afectarán al grupo protector de R del anillo de pirrolo[2,3-d]pirimidina. La retirada del grupo protector de R⁵ cuando es bencilo, se realiza en un disolvente alcohol, tal como etanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador, tal como hidróxido de paladio sobre carbono, a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y aproximadamente 70 °C. El grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno R⁵ así formado puede hacerse reaccionar adicionalmente con una diversidad de diferentes electrófilos de fórmula **II**. Para la formación de urea, se hacen reaccionar electrófilos de fórmula **II** tales como isocianatos, carbamatos y cloruros de carbamoilo con el nitrógeno de R⁵ del grupo heteroalquilo en un disolvente, tal como acetonitrilo o dimetilformamida, en presencia de una base, como carbonato sódico o potásico, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 72 horas. Para la formación de amida y sulfonamida, se hacen reaccionar electrófilos de fórmula **II**, tales como cloruros de acilo y cloruros de sulfonilo, con el nitrógeno de R⁵ 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 comprendido entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas. La formación de amida también puede llevarse a cabo 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 12 a 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 α - β -insaturadas, ácidos, nitrilos, ésteres y α -halo amidas, con el nitrógeno de R⁵ del grupo heteroalquilo en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas. La formación de alquilo también puede llevarse a cabo 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 comprendido entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas.

En la reacción 3 del Esquema **1**, la retirada del grupo protector del compuesto de fórmula **XV**, en la que R es bencenosulfonilo, para dar el compuesto correspondiente de fórmula **I** se lleva a cabo 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 tal como alcohol/tetrahidrofurano o alcohol/agua. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, preferentemente durante 30 minutos. La retirada del grupo protector del compuesto de fórmula **XV** en la que R es bencilo, se lleva a cabo tratando **XV**

con sodio en amoniaco a una temperatura de aproximadamente -78 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora.

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

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 bencenosulfonato y Z es bromo o yodo, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula **XXIII** haciendo reaccionar **XXIV** con (a) ácido arilbórico, cuando R² es arilo, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de paladio (0) a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente a aproximadamente 70 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas; (b) alquinos, cuando R² es alquínilo, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y paladio (0), y un disolvente polar, como dimetilformamida, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, preferentemente durante aproximadamente 3 horas; y (c) alquenos o estirenos, cuando R² es vinilo o estirenilo, en presencia de una cantidad catalítica de paladio en dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente a aproximadamente 100 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, preferentemente de 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.

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 de la presente invención que son de naturaleza básica, pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no aceptable y después simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre anterior en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona, metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también puede precipitar en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, en particular, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contenga los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones en alcanos inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y después evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que se ha indicado antes. En cualquier caso, preferentemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar que se completa la reacción y que se obtienen rendimientos máximos del producto final deseado.

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

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por 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 en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales

preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

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

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

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un envase pulverizador de bomba que el paciente presiona o bombea, o en forma de una presentación de pulverizador de aerosol desde un envase a presión o nebulizador utilizando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoreetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse disponiendo una válvula que suministre una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 25 Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o sublingual a un ser humano adulto medio para el tratamiento de los estados patológicos designados anteriormente (por ejemplo artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg de ingrediente activo por monodosis, que podría administrarse por ejemplo de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de los estados patológicos designados anteriormente (por ejemplo asma) en un ser humano adulto medio se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "aplicación" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 o 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Se administra un compuesto de fórmula (I) en una forma farmacéuticamente aceptable solo o combinado con uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmune de mamífero o con agentes antiinflamatorios, agentes que pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune® o Neoral®), rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxispergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept®), azatioprina (por ejemplo, Imuran®), daclizumab (por ejemplo Zenapax®), OKT3 (por ejemplo Orthocolone®), AtGam, aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo prednisolona o dexametasona); y tales agentes pueden administrarse como parte de las mismas formas de dosificación o separadas, mediante las mismas vías de administración, o diferentes, y en las mismas pautas de administración, o diferentes, según la práctica farmacéutica convencional.

FK506 (Tacrolimus) se administra por vía oral a 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas en las primeras 48 horas del postoperatorio. Las dosis se controlan según los niveles séricos valle de Tacrolimus.

- 45 Ciclosporina A (formulación oral o intravenosa de Sandimmune, o solución oral o cápsulas de Neoral®) se administra por vía oral a 5 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, en las 48 horas del postoperatorio. La dosis se controla mediante los niveles sanguíneos valle de ciclosporina A.

Los agentes activos pueden formularse para liberación sostenida según procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. En las patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397 pueden encontrarse ejemplos de las citadas formulaciones.

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

Ensayo BiológicoEnsayo enzimático JAK3 (JH1:GST)

El ensayo de la cinasa JAK3 utiliza una proteína expresada en células SF9 infectadas con baculovirus (una proteína de fusión de GST y el dominio catalítico de la JAK3 humana) purificada por cromatografía de afinidad sobre glutatión-Sepharose. El sustrato para la reacción es Poli(ácido glutámico)-Tirosina (PTG (4:1), Sigma, N° de catálogo P0275), aplicado sobre placas Nunc Maxi Sorp a 100 µg/ml durante una noche a 37 °C. La mañana después del recubrimiento, las placas se lavan tres veces y se añade JAK3 a los pocillos que contienen 100 µl de tampón cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM) + ATP 0,2 µM + ortovanadato Na 1 mM). La reacción transcurre durante 30 minutos a temperatura ambiente y las placas se lavan tres veces más. El nivel de tirosina fosforilada en un pocillo dado se cuantifica por un ensayo ELISA convencional utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina (ICN PY20, n° de cat. 69-151-1).

Inhibición de la proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2 humana

Este rastreo mide el efecto inhibitorio de compuestos sobre la proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2 *in vitro*. Puesto que la señalización a través del receptor de IL-2 requiere JAK-3, los inhibidores activos celulares de JAK-3 deberían inhibir la proliferación de blastocitos T dependientes de IL-2.

Las células de este ensayo se aíslan de sangre humana recién extraída. Después de la separación de las células mononucleares usando Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma N° A7054), se aíslan células T humanas primarias por selección negativa usando Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., n° de cat. LK-50T). Las células T se cultivan a 1-2 x 10⁸/ml en medio (RPMI + suero de ternero fetal inactivado térmicamente al 10% (Hyclone n° de cat. A-1111-L) + 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco)) y la proliferación se induce por la adición de 10 µg/ml de PHA (Murex Diagnostics, N° de cat. HA 16). Después de 3 días a 37 °C en un 5% de CO₂, las células se lavan 3 veces en medio, se resuspenden a una densidad de 1-2 x 10⁵ células/ml en medio más 100 Unidades/ml de IL-2 recombinante humana (R&D Systems, N° de cat. 202-IL). Después de 1 semana, las células son dependientes de IL-2 y pueden mantenerse durante un periodo de hasta 3 semanas por alimentación dos veces por semana con volúmenes iguales de medio + 100 unidades/ml de IL-2.

Para ensayar la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la proliferación de células T dependientes de IL-2, las células dependientes de IL-2 se lavan 3 veces, se resuspenden en medio y después se cultivan (50.000 células/pocillo/0,1 ml) en una placa de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano (Falcon, n° 353075). De una solución madre 10 mM de compuesto de ensayo en DMSO, se añaden diluciones en serie a la mitad de compuesto en pocillos por triplicado comenzando a 10 µM. Después de una hora, a cada pocillo de ensayo se le añaden 10 unidades/ml de IL-2. Las placas se incuban después a 37 °C, con un 5% de CO₂ durante 72 horas. Las placas se someten después a pulsos de ³H-timidina (0,5 µCi/pocillo) (NEN n° de cat. NET-027A) y se incuban durante 18 horas más. Las placas de cultivo se recogen después con un recolector de placas de 96 pocillos y se determina la cantidad de ³H-timidina incorporada en las células proliferativas por recuento en un contador de centelleo Packard Top Count. Los datos se analizan representando el % de inhibición de la proliferación frente a la concentración de compuesto de ensayo. A partir de este gráfico se determina un valor de CI₅₀ (µM).

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención, pero ésta no se limita a los detalles de los mismos. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón (δ) y están referidos a la señal de estabilización de deuterio en el disolvente de la muestra (deuteriocloroformo a menos que se especifique de otro modo). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF se refiere a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. Los Espectros de Masas de Baja Resolución (EMBR) se registraron en un aparato Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (IQPA) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido fórmico como agente ionizante. Temperatura ambiente se refiere a una temperatura de 20-25 °C.

Ejemplo 1 (formación de una sal estable) (Ejemplo de referencia)**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 añadieron 25 litros de HCl al 32% en agua, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Se destilaron 100 litros de disolvente bajo un vacío parcial, y se añadieron 215 litros de acetato de etilo a 30 °C. Se destilaron 210 litros de disolvente bajo un vacío parcial y se añadieron otros 215 litros de acetato de etilo y se destilaron otros 210 litros de disolvente bajo un vacío parcial. Se añadieron 111 litros de acetona a 35 °C, se enfrió la suspensión hasta 0 °C, y luego el producto, bisclorhidrato de (1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-metilamina, se separó por filtración y se lavó con 55 litros de acetona. La torta húmeda se resuspendió 3 veces en etanol (10 equivalentes en volumen a reflujo) para normalizar la relación diastereomérica cis:trans de 91:9 a más de 97:3. La recuperación total fue de 19,4 kg, 62% de rendimiento. RMN de ¹H (CD₃OD, 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), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

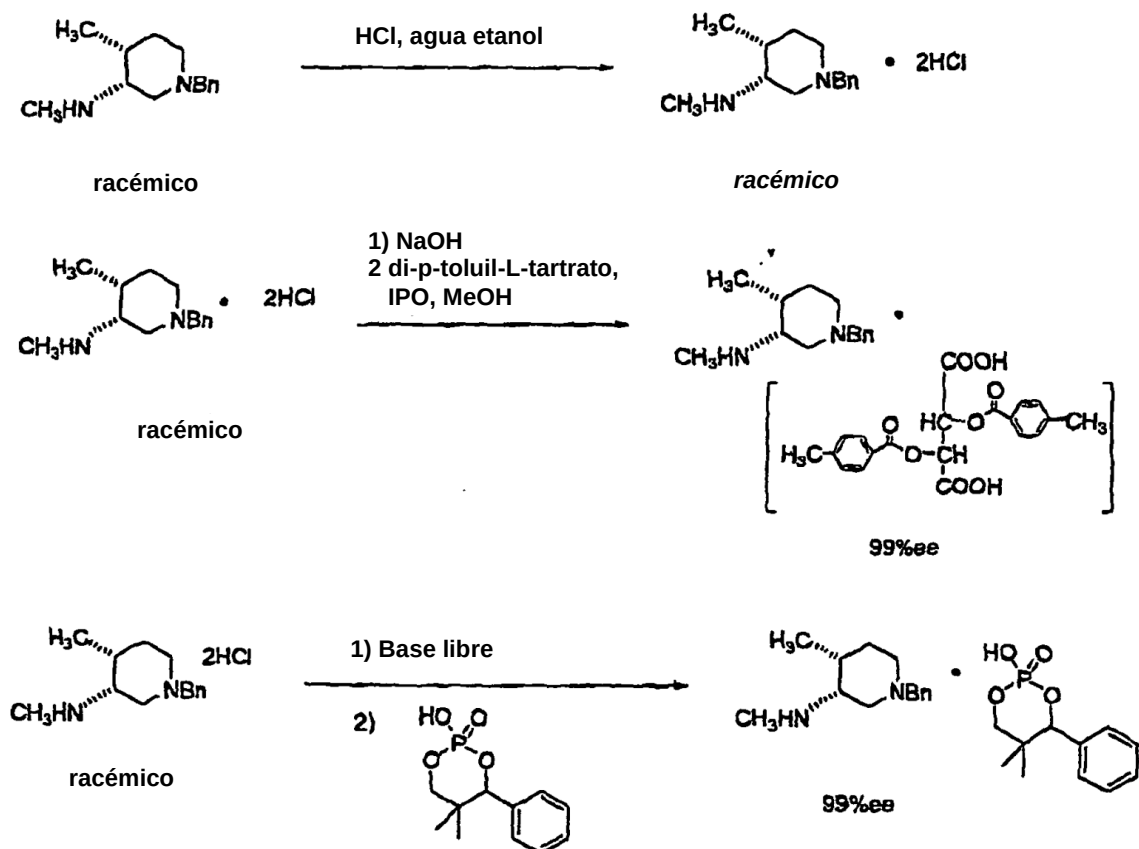
Ejemplo 2 (resolución) (Ejemplo de referencia)**bis[(1-bencil-4-metilpiperiden-3-il)-metilamina]di-p-toluil-L-tartrato**

A una solución de 9,5 kg de bisclorhidrato de (1-bencil-4-metilpiperiden-3-il)-metilamina en 16 litros de agua se añadieron 33 litros de hidróxido sódico 2N. Precipitaron sólidos en 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 hasta reflujo para redissolver los sólidos y luego se enfrió lentamente hasta 72 °C. Se añadieron iniciadores de bis[(1-bencil-4-metilpiperiden-3-il)-metilamina]di-p-toluil-L-tartrato (180 gramos), y la solución turbia se enfrió lentamente hasta 15 °C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con isopropanol proporcionando 5,9 kg de bis[(1-bencil-4-metilpiperiden-3-il)-metilamina]di-p-toluil-L-tartrato con un 44% de rendimiento. RMN de ^1H (CD_3OD , 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, 1 H), 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 fencifós) (Ejemplo de referencia)

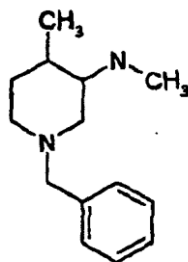
A una solución de 6,83 gramos (31,3 mmol) en 250 ml de IPA y 10 ml de agua se añadieron 7,57 g (+) fencifós (31,3 mmol), y la mezcla se calentó hasta reflujo con el fin de obtener una solución transparente. A una temperatura de aproximadamente 65 °C se añadieron cristales iniciadores con un ee de 90%. La cristalización comenzó en una hora y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche. El aislamiento proporcionó 6,85 g (47%) con un ee de 99%. Se concentró el filtrado, se añadieron TBME, agua y K_2CO_3 , y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente. 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 (-)-fencifós. La mezcla se calentó hasta reflujo y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. Esto proporcionó 6 gramos (41%) de sal con un ee de 99,9+%. Los análisis se llevaron a cabo sobre la amina libre. La amina libre se obtuvo por tratamiento de la sal con TBME, agua y K_2CO_3 .

A continuación se ilustran de forma esquemática los procedimientos de los Ejemplos 1 a 3 (en los que Bn se define como bencilo ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)):



Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Se resolvió una mezcla racémica del compuesto de fórmula III:



CP-673,881

IIIProcesamiento de la muestra:

- 5 Se filtró un compuesto de fórmula III a través de un filtro de disco de nailon 66 de 0,2 um.

Procedimiento: (96% de etanol 4% de agua como disolvente)

- Se disolvieron 0,8711 gramos del compuesto de fórmula III, del filtrado, en 5,0 ml de una relación 96:4 de etanol/agua. Se añadieron 1,544 gramos de ácido di-p-toluoil-L-tartárico y se agitó la mezcla obteniendo una solución transparente. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La suspensión resultante se filtró sobre papel filtro Whatman nº 2 y se lavó con 4,0 ml de una relación 96:4 de etanol/agua. Los sólidos se secaron al aire dando 0,488 gramos de la sal diastereómera.

- Se suspendieron 0,488 gramos de la sal diastereómera en 50 ml de agua y luego se añadieron 50 ml de cloruro de metileno. Se ajustó el pH de la mezcla hasta aproximadamente 9 usando bicarbonato sódico saturado, seguido por hidróxido sódico 1,0 N. Tras completarse el ajuste del pH, se separaron las fases y la fase de cloruro de metileno se filtró a través de papel filtro Whatman nº 2. Los disolventes se eliminaron entonces por evaporación a presión reducida dando un aceite color naranja claro. No se determinó el peso. Este aceite se evaluó por cromatografía de gases.

Ensayo analítico: 97,3% del enantiómero deseado por área porcentual normalizada.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

- 20 Procedimiento: (100% de etanol como disolvente)

- Se disolvieron 0,8714 gramos de (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)metil-amina en 5,0 ml de etanol 200 proof. Se añadieron 1,544 gramos de ácido di-p-toluoil-L-tartárico y la mezcla se agitó obteniendo una solución transparente. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La suspensión resultante se filtró sobre papel filtro Whatman nº 2 y se lavó con 4,0 ml de una relación 96:4 de etanol/agua. Los sólidos se secaron al aire dando 0,628 gramos de la sal diastereómera.

- Se suspendieron 0,628 gramos de la sal diastereómera en 50 ml de agua y luego se añadieron 50 ml de cloruro de metileno. Se ajustó el pH de la mezcla hasta aproximadamente 9 usando bicarbonato sódico saturado, seguido por hidróxido sódico 0,1 N. Tras completarse el ajuste del pH, se separaron las fases y la fase de cloruro de metileno se filtró a través de papel filtro Whatman nº 2. Los disolventes se eliminaron entonces por evaporación a presión reducida dando un aceite color amarillo claro. No se determinó el peso. La evaluación del aceite proporcionó el ensayo analítico: 90,5% del enantiómero deseado por área porcentual normalizada.

Ejemplo 6**3-((3R,4R)-4-Metil-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1il)-3-oxo-propionitrilo**Procedimiento A

- 35 (3R, 4R)-(1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Se combinaron en agua (60 ml) 4-cloropirroló[2,3-d]pirimidina (5,37 gramos, 34,9 mmol), preparada por el procedimiento de Davoll, J. Am. Chem. Soc, 82, 131 (1960), el producto del Ejemplo 2 (6 gramos, 27,5 mmol) y carbonato potásico (11,4 gramos, 82,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 90 horas. La mezcla se enfrió hasta 90 °C y se añadió tolueno (60 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de un adyuvante de filtrado y se

separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases de tolueno reunidas se lavaron con NaOH 1 N, se trataron con carbón activado y se filtraron a través de un adyuvante de filtrado. El tolueno se evaporó a vacío y el residuo cristalizó en una mezcla 1:1 de acetato de isopropilo y hexanos proporcionando 5 gramos de un sólido blanquecino; 54% de rendimiento. 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 añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2N y la mezcla se reacción se desgasificó purgando con nitrógeno. A la mezcla se reacción se añadieron entonces 0,5 gramos de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (50% de agua) (Aldrich) y se agitó la mezcla resultante (agitador de Parr) bajo una atmósfera de 344,74 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción filtrada a través de Celite se concentró hasta sequedad a 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)-3-oxo-propionitrilo

A una solución agitada del producto del Procedimiento B (1,0 g) disuelto en 30 ml de etanol se añadieron 0,82 g de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico 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 a vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad a vacío proporcionando 1,1 g (86%) del compuesto del título como una espuma amarilla. EMBR: 313 (M + 1).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Una composición farmacéutica para (a) su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o estado patológico seleccionado de rechazo del trasplante de un órgano, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes, o (b) su uso en la inhibición de proteína cinasas o Janus cinasa 3 (JAK 3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende además uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmunitario de un mamífero o agentes antiinflamatorios, eficaz en tales trastornos o estados patológicos.
- 15 4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la inhibición de proteína cinasas o Janus cinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano.
- 20 5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado de rechazo del trasplante de un órgano, xenotrasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras enfermedades autoinmunes en un mamífero, incluyendo un ser humano
6. Un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que se usan uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmunitario de un mamífero o agentes antiinflamatorios en combinación con el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1.