



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

TODD ANDREW BLUMENKOPF, MARK EDWARD

FLANAGAN, MATTHEW FRANK BROWN, PAUL STEVEN

CHANGELIAN

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPUESTOS DE PIRROL[2,3-d]PIRIMIDINA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No Solicitud

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/519

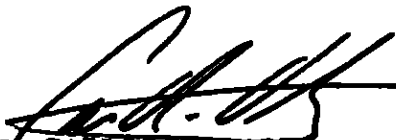
RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2/2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA 
NOMBRE CARLOS R OLARTE

CC 79 782 747 de Bogotá

T P No. 74 295

HIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 77,252
FECHA DICIEMBRE 10 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00050263 00000000 Folios: 118
Fecha (MM): 2000-12-28 18:34:32
Tramite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

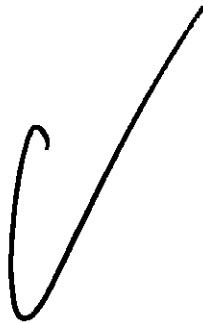
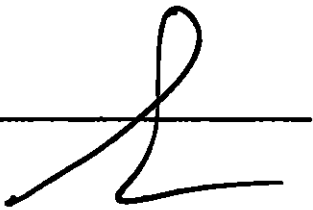
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000 00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



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

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

4

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D C identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No 79 782 747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C C No 79 143 366 de Usaquén

• T P 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá comparació 2008
2008
Quién exhibió la C C No 2008
expedida en 2008
y declaró que la firma y los la que aparecen en
el presente memorial son a 2008 y que n' conte
nida del mismo es cierta
Memorial dirigido a Interesado
Santafé, Bogotá D.C. 22 01 2008
Firma del Declarante UJELLA
Au q, izo la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE

PODER

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York
 Unidos de America
 A los 8 días del mes de Octubre de 1997

o facultad para sustituir
car dichas sustituciones

de New York, Est.

997

[Handwritten signature]

RDB RTO H J. ANTONIO
Traductor e Interpretador Oficial
Resolución No. 60-80-10
Ministerio de Justicia

RECEIVED
COPIES THIS COPY HAS THE ORIGINAL
NOT BE TAKEN TO THE VISTA
MAY 27 2000
SECRETARIA ORCHILA

PFIZER PRODUCTS INC
(Firma ilegible)
ALLEN J SPIEGEL
Vicepresidente

6

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

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

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Publico, Estado de Nueva York

No 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogotá, D C
Colombia

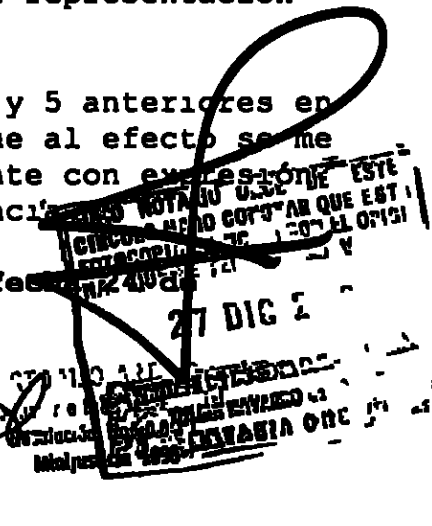
CERTIFICADO NOTARIAL

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

DA FE

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

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 27 de febrero de 1997

8

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Publico
Notario Publico, Estado de Nueva York
No 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

) b j

Condado de Nueva York)

No 21320

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

JOHN ALPHONSO

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

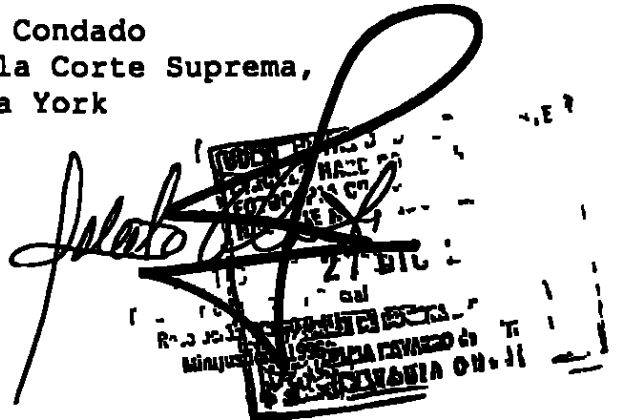
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema,

Condado de Nueva York



Legalización No 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York Julio 31 de 1997
Firma ilegible
Federico Mejia Mejia
Cónsul de Colombia

Legalización No 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de America Santa fe de Bogota, agosto 13 de 1998
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 19 1998
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M OLARTE GARCIA
T 4 - 1 - 1
Resolución No 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173818-2-1
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE LA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECIBO
EXCELSA
QUE HA TERMINADO
17 DE AGO 1998
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTA
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET NUEVA YORK, NY 10017

TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

10

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

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

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

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

Se expide esta certificacion en concordancia con el articulo 259 delCodigo de Procedimiento Civil y 480 delCodigo de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

PAGADO EN BOLSO DE T ESEV DE LOS CONJUNTS

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56 en LEGIDO No 14881



NOTARIO OFICE DE
JOHN ALPHONSO
COINCISO
Cónsul de Colombia
27 DIC 1998
FEDERICO MEJIA
FEDERICO MEJIA
FEDERICO MEJIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9 15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFERRE AGCTA O C

UNION DE RELACIONES
EXTERIORES

0654111

COYA FIRMAS PAPER IN
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICAN



State of New York }
County of New York }

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

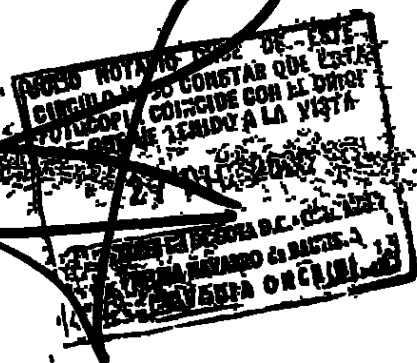
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such pursuant to law, a commission or a certificate of his official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

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

OCT 1 1 1991

FEE PAID \$3.00

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



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 288 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

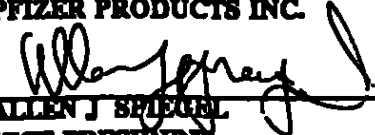
Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

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

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


**ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

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

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

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

Dado y firmado en New York, Estados Unidos de América

New York, Estados Unidos de América

New York, Estados Unidos de América

Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

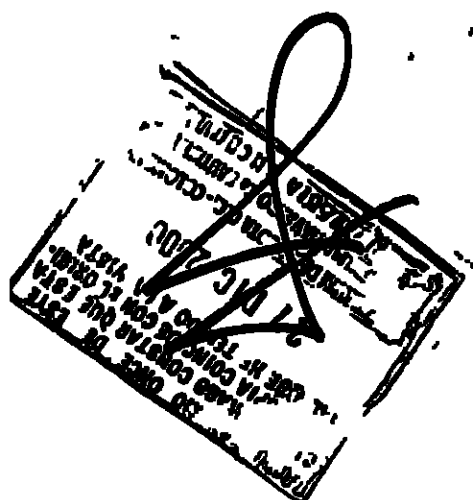
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997


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



* Continuación

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



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3740

TELEFONO 285 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

13
27

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997 the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That ALLEN J SPIEGEL

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

set his hand on the foregoing document

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

3 That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4 That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC

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

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

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

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

Resolution of Pfizer Products Inc dated
24 February 1997

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 4859888

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

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97 el suscrito Notario

DA FE

1 Que ALLEN J SPIEGEL

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

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

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

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

4 Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC

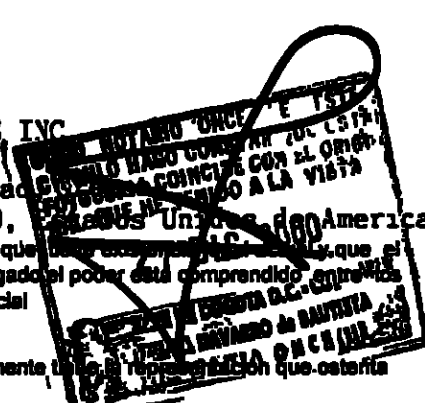
con sede en
Eastern Point Road,
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
está legalmente constituida que he verificado que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido en las
que constituyen su objeto social

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

6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia

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

El Notario Público



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

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

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

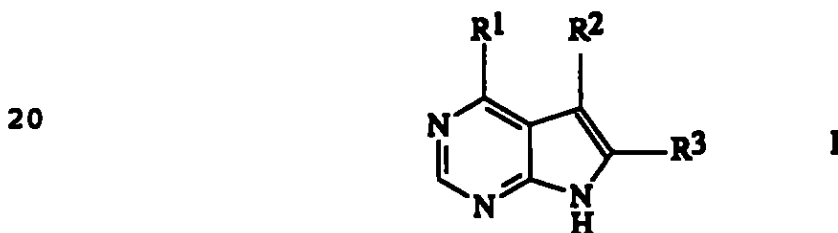
JAK3 es un miembro de la familia Janus de las proteínas tirosina quinasas Aunque el resto de miembros de esta familia son expresados esencialmente por todos los tejidos, la expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas Esto concuerda con su función esencial en la señalización de IL-2,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

15

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

Sumario de la invención

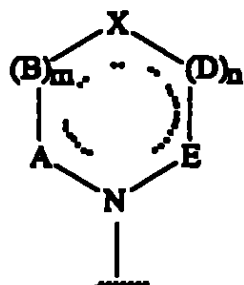
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es un grupo de fórmula

16



IV

5

en la que la línea discontinua representa dobles enlaces opcionales,

10 m es 0, 1, 2 ó 3,

n es 0, 1, 2 ó 3,

X, B y D son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_d, siendo d 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸,

A y E son cada uno CR⁷R⁸, y

15 R⁶ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)(difluorometileno), (alquil C₁-C₃)(difluorometilen)(alquilo C₁-C₃), (alcoxí C₁-C₆)(acilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)amino(acilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)amino(acilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉)(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)(arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀)(aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)(alquilo C₁-C₆), hidroxí (alquilo C₁-C₆), (aciloxí C₁-C₆)(alquilo C₃-C₆),
20 (alcoxí C₁-C₆)(alquilo C₃-C₆), piperazinil(alquilo C₁-C₆),
25

(acil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)(alcoxí C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉)(alcoxí C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)tio(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)tio(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfinil(alquilo C₁-C₆),
5 (aril C₆-C₁₀)sulfinil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfonil(alquilo C₁-C₆), aminoalquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂amino(alquilo C₁-C₆), R¹³CO(alquilo C₁-C₆), donde R¹³ es R³⁰O u R³⁰R²¹N, seleccionándose R³⁰ y R²¹ cada uno
10 independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆) o (heteroaril C₃-C₉)(alquilo C₁-C₆), o R¹⁴(alquilo C₂-C₆), donde R¹⁴ es (acil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)piperazino, (alquil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀)(alquil C₁-C₆)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)(alquil C₁-C₆)piperazino,
15 morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)(alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)(alquil C₁-C₆)piperidilo, (alcoxí C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoarilo,
20 (alquil C₁-C₆)₂aminoacilo o (acil C₁-C₆)piperidilo,

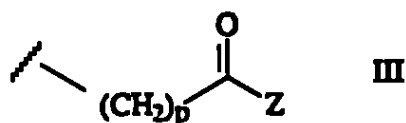
R' y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, amilo, hidroxí, alcoxí C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂
25 amino, (acil C₁-C₆)amino, (acil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino,

carboxi, (alcoxi C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoacilo,
(alquil C₁-C₆)₂aminoacilo, aminoacilo, trifluorometilo,
trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
C₆)(difluorometileno), (alquil C₁-C₃)difluorometilen-
5 (alquilo C₁-C₃), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₃-C₉, (aril C₆-
C₁₀)(alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉)(alquilo C₁-C₆), (aril
C₆-C₁₀)(arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀)(aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆),
cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)(alquilo C₁-C₆),
hidroxí(alquilo C₁-C₆), (aciloxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆),
10 (alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), piperazinil(alquilo C₁-C₆),
(acil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), piperídilo, (alquil C₁-
C₆)piperídilo, (aril C₆-C₁₀)(alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆),
(heteroaril C₃-C₉)(alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
C₆)tio(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)tio(alquilo C₁-C₆), (alquil
15 C₁-C₆)sulfinil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-C₁₀)sulfinil(alquilo
C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonil(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-
C₁₀)sulfonil(alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
C₆)amino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)₂amino(alquilo C₁-C₆),
R¹³CO(alquilo C₁-C₆) o R¹³CO(cicloalquilo C₃-C₁₀), donde R¹³ es
20 R²⁰O u R²⁰R²¹N, seleccionándose cada uno de R²⁰ y R²¹
independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo
C₁-C₆, (aril C₆-C₁₀)(alquilo C₁-C₆) o (heteroaril C₃-
C₉)(alquilo C₁-C₆), R¹⁴, R¹⁴-alquilo C₁-C₆ o R¹⁴-cicloalquilo C₃-
C₁₀, siendo R¹⁴ (acil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-
25 C₁₀)piperazino, (heteroaril C₃-C₉)piperazino, (alquil C₁-

19
A

C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino,
(heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperazino, morfolino,
tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil
C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-
5 C₉)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo,
(heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo o (acil C₁-
C₆)piperidilo, o un grupo de fórmula

10



en la que p es 0, 1, 2 ó 3, y

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

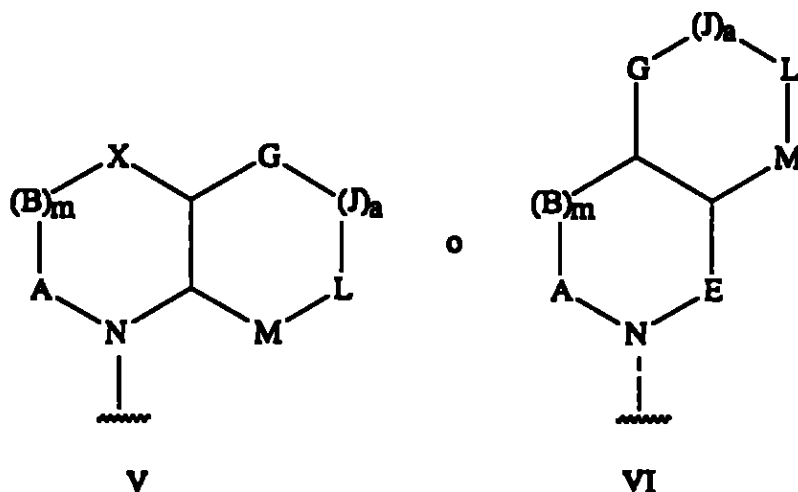
20
20

C₆)sulfinilo, (aril C₆-C₁₀)sulfinilo, (alquil C₁-C₆)sulfoxilo,
(aril C₆-C₁₀)sulfoxilo, amino, (alquil C₁-C₆)amiro, (alquil
C₁-C₆)amino, (acil C₁-C₆)piperazino, (alquil C₁-
C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino,
5 (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperazino, morfolino,
tiomorfolino, piperidino o pirrolidino, R⁶(alquilo C₁-C₆),
(alquil C₁-C₆) (CHR⁶) (alquilo C₁-C₆), siendo R⁶ piperidilo,
(alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀)piperidilo, (aril C₆-
C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo o
10 (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperidilo,

o cuando n es al menos 1 D y E, o D y Y son cada uno
CR⁷R⁸, los grupos R⁷ adyacentes pueden tomarse, junto con
los átomos de carbono a los que se encuentran unidos,
formando grupos de las fórmulas

15

20



25 en las que las líneas de trazos representan cobles enlaces

12

opcionales,

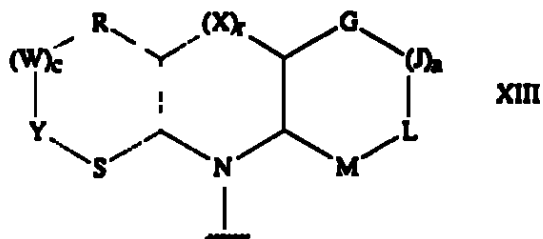
a es 0, 1 ó 2,

m, A, B y X son como se han definido antes, y

G, J, L y M son cada uno independientemente oxígeno,

5 S(O)_d, donde d es 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸, siendo R⁶, R⁷ y R⁸ como se han definido antes,

o cuando n es 1, D y E son cada uno CR⁷R⁸ y m es 1, A y B son cada uno CR⁷R⁸, los grupos R⁷ adyacentes respectivos pueden tomarse, junto con los átomos de carbono a los que
10 se encuentran unidos formando un grupo de fórmula



15

en la que el enlace discontinuo representa dobles enlaces opcionales,

a, G, J, L y M son como se han definido antes,

20 r es 0 ó 1,

c es 0, 1 ó 2, y

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

25 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del

22

grupo formado por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo, alquenoilo C_1-C_6 , alquinoilo C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , estando los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente

5 sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, amino, (alquil C_1-C_6)tio, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)₂amino, heteroarilo C_3-C_9 , (heterociclo C_2-C_9)alquilo, cicloalquilo C_3-C_9 o arilo C_6-C_{10} , o cada uno de R^2 y R^3 es independientemente

10 cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalcoxi C_3-C_{10} , (alquil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6) amino, (aril C_6-C_{10})amino, (alquil C_1-C_6)tio, (aril C_6-C_{10})tio, (alquil C_1-C_6)sulfinilo, (aril C_6-C_{10})sulfinilo, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, (aril C_6-C_{10})sulfonilo, acilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-CO-, heteroarilo C_3-C_9 , (heterociclo C_2-C_9)alquilo o arilo C_6-C_{10} , estando los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres de halo, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-CO-NH-, (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), carboxilo, carboxilo(alquilo C_1-C_6), carboxilo(alcoxi C_1-C_6), benciloxycarbonilo(alcoxi C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)carbonilo(alcoxi C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , amino, amino(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)carbonilamino, (aril C_6-C_{10}) (alcoxi C_1-C_6)carbonilamino, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil

15

20

25

28



C_1-C_6) amino, (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , carboxilo, carboxilo(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) carbonilo, (alcoxi C_1-C_6) carbonilo(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6) -CO-NR²-, (alquil C_1-C_6) -CO-NH-, ciano, (heterociclo C_2-C_6) alquilo, amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-, (aril C_6-C_{10}) amino-CO-NH-, (heteroaril C_2-C_6) amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_2-C_6) amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulforilo, (alquil C_1-C_6) sulfonilamino, (alquil C_1-C_6) sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfonilo, (aril C_6-C_{10}) sulfonilamino, (aril C_6-C_{10}) sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfonilamino, (alquil C_1-C_6) sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), heteroarilo C_2-C_6 o (heterociclo C_2-C_6) alquilo,

a condición de que cuando A, B o X, en las fórmulas V o VI, se definen como NR² o CR²R³, R² y/o R³ debe ser halo,

a condición de que cuando R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , R² no puede ser piperidilo no sustituido,

a condición de que cuando R² y R³ son cada uno hidrógeno, R² no puede ser morfolinilo o pirrolidinilo no sustituido,

a condición de que cuando R² y R³ son cada uno

24

hidrógeno, R¹ no puede ser piperazínilo y

a condición de que los grupos de fórmulas IV, V, VI o XII no contienen dos o más oxígenos, azufres o sus combinaciones en posiciones adyacentes

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

20 La invención se refiere también a las sales por adición de bases de fórmula I Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales
25 de bases no tóxicas con tales compuestos Tales sales de

25/1/4

bases no tóxicas incluyen, aunque no están limitadas a las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, 5 calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua como N-metilglucamina (meglumina) y las sales de (alcohol inferior) amonio y de otras bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables

El término "alquilo", tal y como se usa en la 10 presente, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen radicales lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos

El término "alcoxi", tal y como se usa en la presente, 15 incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido antes

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

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

A no ser que se indique de otro modo, los grupos 25 alquilo y alquienilo citados en la presente, así como los

26

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

Cicloalquilo C_1 - C_{10} , cuando se usa en la presente, se
refiere a grupos cicloalquilo que contienen de cero a dos
10 niveles de insaturación como ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,
1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo,
biciclo[3 2 1]octano, norbornanilo y similares

(Heterociclo C - C_n)alquilo, cuando se usa en la
15 presente, se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo,
dihydrofuranilo, tetrahydropyranilo, piranilo, tiopiranilo,
aziridinilo, oxiranilo, metilenocloro, cromenilo,
isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidin-3-ilo,
1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pyrazolidin-2-ilo, 1,3-
20 pyrazolidin-1-ilo, piperidinilo, tromorfolinilo, 1,2-
tetrahydrothiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrothiazin-3-ilo,
tetrahydrothiazin-2-ilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-
2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo,
piperazinilo, cromanilo, similares y expertos en la
25 técnica entenderá que la conexión de dichos anillos

27 

(heterociclo C₂-C₉)alquilo es a través de un carbono o un heteroátomo nitrógeno con hibridación sp³

Heteroarilo C₂-C₉, cuando se usa en la presente, se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolil, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazirilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo y similares. Un experto medio en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos (heterociclo C₂-C₉)alquilo es a través de un carbono o un heteroátomo nitrógeno con hibridación sp³

Arilo C₆-C₁₀, cuando se usa en la presente, se refiere a fenilo o naftilo

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en una forma farmacéuticamente aceptable solos o combinados

28

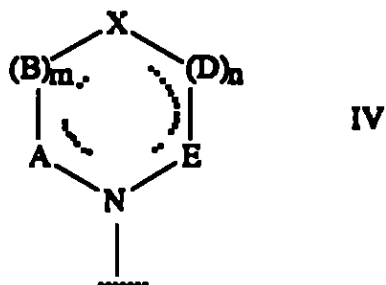
con uno o más agentes adicionales que modulen un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, aunque no están limitados a, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune[®] o Neoral[®], rapamicina, FK-506 (tacrólimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolato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

Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros), así como las mezclas racémicas, diastereoméricas y de otro tipo de tales isómeros. Esta invención también incluye todos los rotámeros de los compuestos de fórmula I, así como las mezclas esclémicas.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ es un grupo de fórmula

29

5



en la que la línea discontinua representa dobles enlaces opcionales,

10 m es 0, 1, 2 ó 3

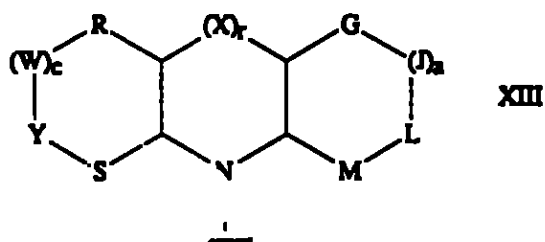
 n es 0, 1, 2 ó 3

 X, B y D son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_a, siendo a 0, 1 ó 2, NR^a o CR^aR^a,

 A y E son cada uno independientemente CR^aR^a o NR^a,

15 o cuando n es 1, D y E son cada uno CR^aR^a y m es 1, A y B son cada uno CR^aR^a los grupos R^a adyacentes respectivos pueden tomarse, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, formando un grupo de fórmula

20



25 en la que el enlace discontinuo representa dobles enlaces

30 

opcionales,

a, G, J, L y M son como se han definido antes,

r es 0 ó 1,

c es 0, 1 ó 2, y

- 5 R, W, Y y S son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_d, donde d es 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁶R', siendo R⁶, R' y R⁸ como se han definido antes,

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R¹ y R² se selecciona cada uno
10 independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, (heterociclo C₃-C₆)alquilo, heteroarilo C₃-C₆ o arilo C₆-C₁₀

Compuestos específicos de fórmula I incluyen los siguientes

- 15 5-Fluoro-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,
4-Piperidin-1-il-5-trifluorometil-7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidina,

2-{3-Et-1-4-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
amino]-ciclopentil}-propan-2-ol,

- 20 2-{3-Et-1-4-[(2-hidroxi-etil)-(7H-pirrolo[2,3-a]-
pirimidin-4-il)-amino]-ciclopentil}-propan-2-ol,

N,N-Dimetil-N'-[3-(4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-5-il)bencil]-etano-1,2-diamina,

- 25 2-[1-(5-m-Tolil-7H-pirrolo[2,3-a]pirimidin-4-il)-
piperidin-4-il]-etanol,

31 

5-(3-Isopropil-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5 5-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5-(2-Metil-piridin-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

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

10

5-Cloro-4-(octahidro-indol-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

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

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

15 pirimidina, v

4-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

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

32 

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

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

La presente invención se refiere también a un
procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas
25 o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser

humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención se refiere también a un
5 procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del
10 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 de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente
15 aceptables, eficaz para tratar dicho trastorno

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

La presente invención se refiere también a un
25 procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección

34 

seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del
5 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 de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente
10 aceptables, solo o combinado con agentes inmunosupresores de las células T o antiinflamatorios, eficaz para tratar dicho trastorno

Descripción detallada de la invención

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la
15 preparación de los compuestos de la presente invención. A no ser que se indique de otro modo, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en los Esquemas de Reacción y descripción siguientes son como se han definido antes

Esquema 1

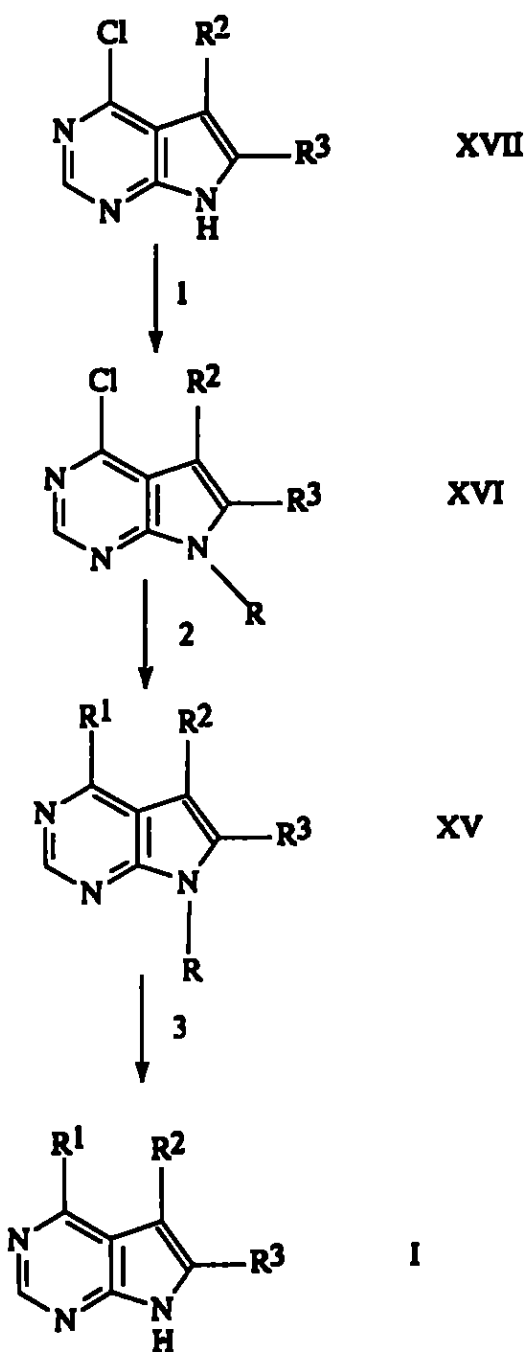
5

10

15

20

25

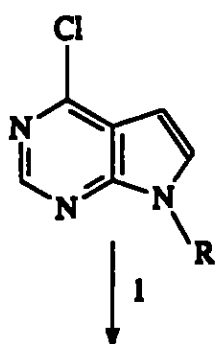


I

36

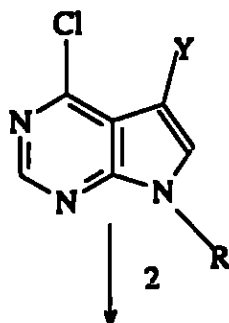
Esquema 2

5



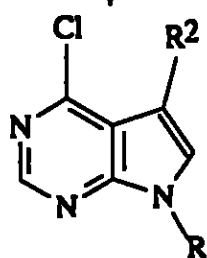
XXI

10



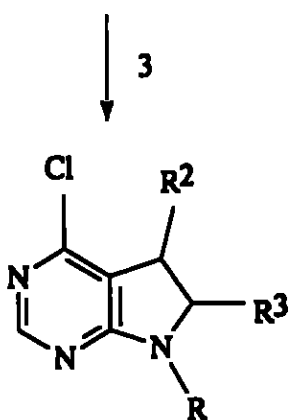
XX

15



XIX

20



XVI

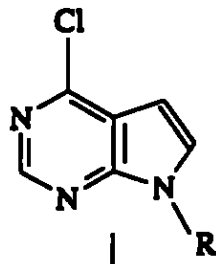
25

/

37 

Esquema 3

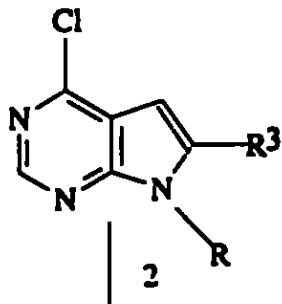
5



XXI

1

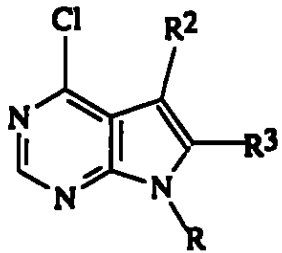
10



XXII

2

15

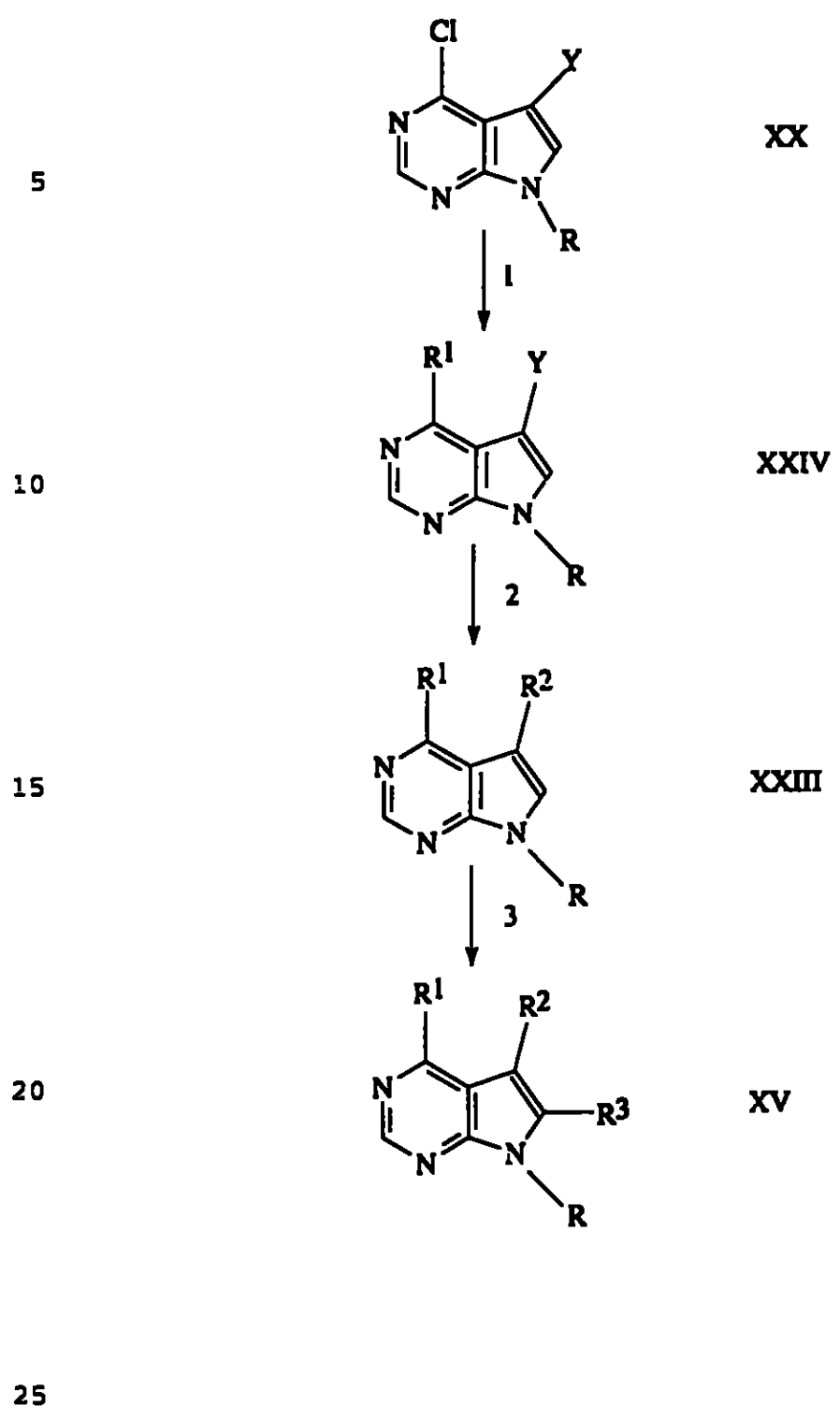


XVI

20

38 *[Signature]*

Esquema 4



39 

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

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

46 

16 horas

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

En la reacción 1 del Esquema 2, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, en la que R es hidrógeno o bencenosulfonato, en el compuesto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, donde X 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 aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas,

41 ~~41~~

preferiblemente aproximadamente 1 hora. Como alternativa, en la reacción 1 del Esquema 2, se convierte el compuesto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, donde R es hidrógeno, en el compuesto 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XX, donde Y es nitro, haciendo reaccionar XXI con ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, con preferencia aproximadamente 0°C, durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a 10 aproximadamente 15 minutos, con preferencia aproximadamente 10 minutos. El compuesto de fórmula XXI, donde Y es nitro, se convierte en la 4-cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XX, donde Y es amino, haciendo reaccionar XXI bajo una serie de condiciones conocidas por 15 un experto en la técnica, tal como hidrogenólisis con paladio o cloruro de estaño (IV) y ácido clorhídrico.

En la reacción 2 del Esquema 2, el compuesto de 4-cloro-5-nalopirrolo[2,3-c]pirimidina de fórmula XX, donde R es hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula XIX, donde R' es alquilo C₁-C₆ o bencilo, tratando XX con N-butil-litio a una temperatura de aproximadamente -78°C, y haciendo reaccionar el intermedio dianión así formado con un haluro de alquilo o haluro de bencilo a una temperatura de aproximadamente -73°C 25 hasta temperatura ambiente, preferiblemente temperatura

42 

ambiente Como alternativa, el anión así formado se hace reaccionar con oxígeno molecular para formar el compuesto de 4-cloro-5-hidroxipirrólo[2,3-d]pirimidina correspondiente de fórmula XIX, donde R² es hidroxil. El
5 compuesto de fórmula XX, donde Y es bromo o yodo y R es benzenosulfonato, se convierte en el compuesto de fórmula XIX, donde R² es arilo C₆-C₁₀ o vinilo, tratando XX con N-butil-litio a una temperatura de aproximadamente -78°C, seguido por la adición de cloruro de cinc, a una
10 temperatura de aproximadamente -78°C. El intermedio de organo-cinc correspondiente así formado se hace reaccionar entonces con yoduro de arilo o yoduro de vinilo en presencia de una cantidad catalítica de paladio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente
15 50°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente aproximadamente 70°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferiblemente aproximadamente 1 hora.

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

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

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

44

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

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

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

45

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

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

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia gama de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deberán ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, con frecuencia es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente no aceptable y seguidamente convertir simplemente la anterior en el compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre anterior en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales por acción de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se

46 X

- 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 como metanol o etanol
- 5 Tras evaporar cuidadosamente el disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada puede precipitar también en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado
- 10 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 y de metales alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y de
- 15 potasio. Estas sales se preparan todas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de la
- 20 presente invención. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Estas sales se preparan fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa
- 25 que contiene los cationes farmacológicamente aceptables

deseados y luego evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, estas se pueden preparar también mezclando soluciones en alcanos inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido del metal alcalino deseado y luego evaporando la solución resultante a sequedad de la misma forma que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar la finalización de la reacción y la obtención del
10 rendimiento máximo de producto

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes
25 ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado,

polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa),
cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o
fosfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, estearato de
magnesio, talco o sílice), disgregantes (por ejemplo,
5 almidón de patata o almidón glicolato sódico), o agentes
humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico) Los
comprimidos se pueden recubrir por procedimientos bien
conocidos en la técnica Las preparaciones líquidas para la
administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo,
10 de soluciones, jarabes o suspensiones, o éstas pueden
presentarse como un producto seco para su reconstitución
con agua u otro vehículo adecuado antes de usar Tales
preparaciones líquidas se pueden preparar por medios
convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables
15 como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, jarabe,
metilcelulosa o grasas comestibles hidrogeradas), agentes
emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga),
vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras,
ésteres oleosos o alcohol etílico), y conservantes (por
20 ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido
sorbico)

Para la administración sublingual, la composición
puede adoptar la forma de comprimidos o grageas formuladas
de forma convencional

25 Los compuestos activos de la invención se pueden

49 

formular para la administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, 5 en ampollas o en envases de varias dosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizadores y/o de 10 dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de usar.

Los compuestos activos de la invención también se 15 pueden formular en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases convencionales de supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración 20 por inhalación, los compuestos activos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un envase pulverizador con bomba que es comprimido o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverizador en aerosol desde un envase a 25 presión o nebulizador, usando un propelente adecuado, por

50

ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosis puede determinarse dotando al envase de una válvula que libere una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada como lactosa o almidón.

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

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de los trastornos citados antes (por ejemplo, artritis reumatoide) en un humano adulto promedio se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medica o "aplicación" de aerosol contiene de 20 μ g a 1000 μ g del compuesto de la invención. La dosis total diaria con un aerosol variará en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por

51/K

ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez

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

FK506 (Tacrólimus) se administra oralmente a 0,1-0,15
20 mg/kg de peso, cada 12 horas, en las primeras 48 horas del postoperatorio. La dosis se controla por los niveles valle de Tacrólimus en suero

La ciclosporina A (formulación de Sandimmune[®] oral o intravenosa, o Neoral[®], solución oral o cápsulas) se
25 administra oralmente a 5 mg/kg de peso cada 12 horas en las

52
XZ

48 primeras horas del postoperatorio La dosis se controla por los niveles valle de Ciclosporina A en sangre

Los agentes activos se pueden formular para la liberación sostenida conforme a procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica Ejemplos de tales formulaciones se pueden encontrar en las patentes de los Estados Unidos números 3 538 214, 4 060 598, 4 173 626, 3 119 742 y 3 492 397

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

Ensayo Biológico

15 Ensayo Enzimático de JAK3 (JH1 CST)

El ensayo enzimático de la quinasa JAK3 utiliza una proteína expresada en células Sf9 infectadas por baculovirus (La proteína de fusión de GST y el dominio catalítico de JAK3 humana) purificadas por cromatografía de afinidad en glutatión-Sepharosa El substrato para la reacción es poli-ácido glutámico-Tirosina (PGT (41), Sigma, número de catálogo F0275), recubierto sobre placas Nunc Maxi Sorb a 100 µg/ml durante la noche a 37°C La mañana después del recubrimiento, se lavan las placas tres veces y se añade JAK3 a los pocillos que contienen 100 µl

53 

de tampón quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM) + ATP 0,2 uM - ortovanadato sódico 1 mM) La reacción transcurre durante 30 minutos a temperatura ambiente y las placas se lavan tres veces más El nivel de
5 tirosina fosforilada en un pocillo dado se cuantifica por ensayo ELISA normalizado utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina (ICN PY20, número de catálogo 69-151-1)

Ensayo Celular DND39/IL-4 para los Inhibidores de la Quinasa JAK3

10 El ensayo DND 39/IL-4 se diseña para encontrar inhibidores de la actividad de la quinasa JAK3 que serían los principales candidatos para la inmunosupresión y/o alergia El ensayo usa una línea de células B denominada DND39 que ha recibido el gen de luciferasa dirigido por el
15 promotor IgE de la línea germinal integrado de forma estable en uno de los cromosomas Cuando estas células son estimuladas con IL-4, la quinasa JAK3 que está asociada al receptor de IL-4, fosforila el transductor de la señal STAT6 El STAT6 se une luego al promotor IgE de la línea
20 germinal e inicia la transcripción del gen de la luciferasa La luciferasa se mide en un lisado de estas células usando el sistema de reactivos de ensayo de luciferasa Promega

Nota Las células DND 39 se reproducen en RPMI 1640
25 suplementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-

54

glutamina 2 mM y 100 unidades/ml de Penicilina/estreptomicina. Las células se mantienen desde 1×10^5 a 1×10^6 células/ml. Mediante la división hasta 1×10^5 el viernes, las células llegarán a ser 1×10^6 el lunes. Luego se dividen 1:2 durante la semana manteniendo 200 ml en un matraz si fuera necesario.

Las células DND 39 a 3×10^5 se siembran en 100 μ l de RPMI 1640 suplementado con FCS inactivado por calor al 1%, L-glutamina 2 mM y 100 unidades/ml de Penicilina/Estreptomicina en una placa de fondo en V de 96 pocillos (Nunc). Los compuestos se diluyen en serie 1:2 en DMSO, empezando a 4 mM hasta 1,9 μ M. En una placa de polipropileno de 96 pocillos, se cambian las puntas después de cada dilución. Luego se añaden 5 μ l de cada dilución a 500 μ l de RPMI/suero al 1% en una gradilla de 96 tubos. Se añaden 125 μ l de las diluciones de los compuestos a las células y se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante una hora. Una hora después, se añaden 25 μ l de IL-4 25 ng/ml a las células y se mezcla. La concentración final de IL-4 es 2,5 ng/ml y la concentración final del compuesto varía de 20 μ M a 156 nM. Las células se incuban entonces durante toda la noche 16-18 horas. La placa se centrifuga entonces a 2500-3000 rpm en una centrifuga de sobremesa durante 5 minutos. El sobrenadante del cultivo se retira cuidadosamente por aspiración con un colector de 8 pocillos. Se añaden 100 μ l

SS
SS
1/7
1/7

de PBS con calcio y magnesio a las células sedimentadas. Las células se resuspenden en PBS y se traspasan a una placa Packard White OptiPlate. Se añaden 100 µl de reactivo de Packard LucLite a los pocillos de la placa OptiPlate.

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

EJEMPLO 1

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

Procedimiento A

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

25 Se agitó una mezcla de 200 mg (1,30 mmol) de 4-cloro-

56 ~~10~~

7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada por el procedimiento de Davoll, J Am Chem Soc (1960), 82, 131), el producto del Procedimiento A (589 mg/5,21 mmol) y 3 ml de terc-butanol, en un tubo sellado a 100°C durante 24 horas. La
5 mezcla de reacción se añadió a agua, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1N (acuoso), se lavó dos veces con éter dietílico (éter) y se basificó hasta pH 4 con hidróxido sódico 1N (NaOH). El precipitado resultante se filtró y se secó a vacío para obtener 263 mg (88%) del
10 compuesto del título, p f 177-180°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,22 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,73 (d ancho, 1H, J=13,3 Hz), 1,83-1,90 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,69 (ancho, 1H), 6,53 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J=3,5 Hz), 8,30 (s, 1H), 10,5 (ancho, 1H). LRMS 231 (M+1).

15 Los compuestos del título de los ejemplos 2 a 51 se prepararon por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

9-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,3,4,4a,9,9a-
20 hexahidro-1H-carbazol

EJEMPLO 3

4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
2,6-Dimetilmorfolina LRMS 233,3

EJEMPLO 4

25 4-Morfolin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

4-Morfolina LRMS 205

EJEMPLO 5

4-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 2,5-Dimetilpirrolidina Punto de fusión 227 - 229°C,
LRMS 216,3

EJEMPLO 6

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

4-Bencilpiperidina Punto de fusión 188 - 190°C, LRMS
10 292,4

EJEMPLO 7

4-Fenil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-ol

4-Fenilpiperidin-4-ol Punto de fusión 201 - 202°C,
15 LRMS 294,4

EJEMPLO 8

1-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

Piperidin-4-il-1,3-dihidrobzenoimidazol Punto de
20 fusión 182 - 184°C, LRMS 334,4

EJEMPLO 9

1-Fenil-8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3,8-triaza-
espiro[4 5]decan-4-ona

1-Fenil-1,3,8-triaza-espiro[4 5]decan-4-ona Punto de
25 fusión 232 - 234°C

58 

-5-

EJEMPLO 10

4-(3-Metil-piperidín-1-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
3-Metilpiperidina Punto de fusión 176 - 178°C, LRMS
217,1

5

EJEMPLO 11

4-(3,5-Dimetil-piperidín-1-il)-7H-pirrólo[2,3-
d]pirimidina
3,5-Dimetilpiperidina Punto de fusión 258 - 260°C,
LRMS 231

10

EJEMPLO 12

4-(2-Metil-piperidín-1-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
2-Metil-piperidina Punto de fusión 144 - 146°C, LRMS
217,1

EJEMPLO 13

15 4-(2-Etil-piperidín-1-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
2-Etilpiperidina Punto de fusión 112 - 114°C, LRMS
231

EJEMPLO 14

[1-(7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-piperidín-2-il]-
20 metanol
Piperidina-2-il-metanol Punto de fusión 135 - 136°C,
LRMS 232,9

EJEMPLO 15

Dietilamida del ácido 1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-
25 il)-piperidina-3-carboxílico



Dietilamida del ácido piperidina-3-carboxílico LRMS
302,1

EJEMPLO 16

2-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-2-il]-
5 etanol
Piperidin-2-il-etanol Punto de fusión 139 - 140°C

EJEMPLO 17

4-Azocan-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
Azapano Punto de fusión 225 - 226°C, LRMS 231,3

10 EJEMPLO 18

Amida del ácido 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
piperidina-3-carboxílico
Amida del ácido piperidina-3-carboxílico Punto de
fusión 283 - 285°C

15 EJEMPLO 19

Dimetil-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-
3-il]-amina
Dimetilpirrolidin-3-il-amina Punto de fusión 210 -
212°C, LRMS 232,2

20 EJEMPLO 20

N-Etil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-
3-il]-acetamida
N-Etilpirrolidin-3-il-acetamida Punto de fusión 197 -
199°C, LRMS 274,3

25 EJEMPLO 21

60

4-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

2-Metoximetilpirrolidina Punto de fusión 134 - 135°C,
LRMS 233,2

5

EJEMPLO 22

[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il]-metanol

Pirrolidin-2-il-metanol Punto de fusión 188 - 189°C,
LRMS 219,3

10

EJEMPLO 23

N-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-acetamida

Pirrolidin-3-il-acetamida Punto de fusión 260 - 261°C,
LRMS 246,3

15

EJEMPLO 24

4-(2-Propil-piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
Propilpiperidina Punto de fusión 106 - 107°C, LRMS
245,3

EJEMPLO 25

20 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
4-Metilpiperazina Punto de fusión 141 - 142°C

EJEMPLO 26

4-Piperazin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
Piperazina Punto de fusión 164 - 166°C

25

EJEMPLO 27

61 

4-Azepan-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Azapano Punto de fusión 210°C, LRMS 217,3

EJEMPLO 28

1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ol

5 Pirrolidin-3-ol Punto de fusión 220 - 225°C, LRMS
205,2

EJEMPLO 29

**[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-
metanol**

10 Piperidina-3-il-metanol Punto de fusión 161,5 -
163,5°C, LRMS 234,3

EJEMPLO 30

**Éster etílico del ácido 1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)-piperidina-4-carboxílico**

15 Éster etílico del ácido piperidina-4-carboxílico Punto
de fusión 139 - 141°C, LRMS 275,3

EJEMPLO 31

**Éster etílico del ácido 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)-piperidina-3-carboxílico**

20 Éster etílico del ácido piperidina-3-carboxílico Punto
de fusión 139,5 - 141,5°C, LRMS 275,3

EJEMPLO 32

**2-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-
etanol**

25 Piperidin-4-il-etanol Punto de fusión 129 - 131°C,

62/2

LRMS 265,3

EJEMPLO 33

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

4-Fenilpiperidina Punto de fusión 195°C, LRMS 279

5

EJEMPLO 34

4-(4-Trifluorometil-piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

4-Trifluorometilpiperidina Punto de fusión 198°C,
LRMS 271

10

EJEMPLO 35

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

4-(3-Fenilpropil)piperidina Punto de fusión 134°C,
LRMS 321

15

EJEMPLO 36

4-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

3,3-Dimetilpiperidina Punto de fusión 204°C LRMS
231

20

EJEMPLO 37

Ácido 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3-carboxílico

Ácido piperidina-3-carboxílico Punto de fusión 159 -
160°C, LRMS 307,3

25

EJEMPLO 38

63 M
6

1-Metil-10-oxa-4-aza-triciclo[5 2 1 0%2,6]decano

1-Metil-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-10-oxa-4-aza-triciclo[5 2 1]decano

Punto de fusión 251 - 252°C, LRMS 271,3

5

EJEMPLO 39

1-(5-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-decahidro-quinolina

Decahidroquinolina Punto de fusión 190 - 192°C, LRMS 291,8

10

EJEMPLO 40

Éster etílico del ácido 3-[1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-propiónico

Éster etílico del ácido piperidin-3-il-propiónico Punto de fusión 101 - 103°C, LRMS 303,4

15

EJEMPLO 41

Ácido 3-[1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-propiónico

Acido piperidin-3-il-propiónico Punto de fusión 217 - 219°C, LRMS 275,3

20

EJEMPLO 42

1-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol

Piperidin-3-ol Punto de fusión 152 - 153°C, LRMS 219,3

EJEMPLO 43

25 3-[1-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-

64 / 6

propionamida

Piperidin-3-il-propionamida Punto de fusión 212 -
214°C, LRMS 274,3

EJEMPLO 44

5 4-(2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-7H-pirrólo[2,3-
d]pirimidina
2,6-Dimetilpiperidina LRMS 231

EJEMPLO 45

2-[1-(7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-
10 propan-2-ol
Piperidin-3-il-propan-2-ol Punto de fusión 182,8 -
183,6°C, LRMS 261

EJEMPLO 46

2-[1-(7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-
15 propan-2-ol
Piperidin-4-il-propan-2-ol Punto de fusión 170,1 -
171,2°C, LRMS 261

EJEMPLO 47

4-Metil-1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-
20 ol
4-Metilpiperidin-4-ol Punto de fusión 163,8 - 165,1°C,
LRMS 233,1

EJEMPLO 48

3-Metil-8-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-8-aza-
25 biciclo[3 2 1]octan-3-ol

65

-52-

3-Metil-8-aza-biciclo[3 2 1]octan-3-ol Punto de fusión
142,1 - 143,8°C, LRMS 259,1

EJEMPLO 49

2-[1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-il]-
5 propan-2-ol
Pirrolidin-2-il-propan-2-ol Punto de fusión 173°
(desc), LRMS 247,1

EJEMPLO 50

3-Metil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-
10 ol
3-Metilpirrolidin-3-ol LRMS 219

EJEMPLO 51

4-Pirazol-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
Pirazol LRMS 186,2

15 EJEMPLO 52

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

Procedimiento B

20 7-Bencenosulfonil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

En un matraz secado a la llama bajo nitrógeno se
añadieron 780 mg de hidruro sódico al 60% (19,5 mmol, en
aceite mineral a 30 ml de dimetilformamida (DMF) ; la
mezcla resultante se enfrió hasta 0°C Se añadió lentamente
25 durante un período de 5 minutos una solución de 2,0 g (13 0

mmol) de 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en 10 ml de DMF. La reacción se agitó durante 10 minutos, momento en el que cesó la generación de hidrógeno (-). Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,7 ml/13,0 mmol), la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró y secó a vacío, obteniendo 3,4 g (89%) del compuesto del título como un sólido cristalino, p f 163-167°C

Procedimiento C

10 7-Bencenosulfonil-4-cloro-6-fenil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

En un matraz secado a la llama y bajo nitrógeno, se disolvieron 0,53 ml (3,79 mmol) de diisopropilamina en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y la solución se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-butil litio (3,75 mmol como una solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla resultante se llevó a 0°C con agitación continua durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C y a esta mezcla se añadió una solución de 1,0 g (3,40 mmol) del producto de Procedimiento B en 10 ml de THF durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C, momento en el que se añadieron 8,2 ml (4,10 mmol) de una solución 0,5 M de cloruro de cinc en THF, la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron yodopenceno (0,46 ml/4,10 mmol)

mmol) y una suspensión de 197 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre 5 diclorometano y agua. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas de diclorometano se combinaron, se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron a vacío obteniendo el compuesto 10 del título LRMS 370,372 ($M+2$).

Procedimiento D

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

Se disolvió el producto del Procedimiento C en 10 ml de THF y se añadieron a esta solución 5,0 ml de metanol y 15 1,0 g de $NaOH$. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se concentró a vacío y se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (NH_4Cl) y acetato de etilo. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo 20 se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo hexano 1:5), obteniendo 0,59 g (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, p f 25 145°C (desc.) LRMS 230,232 ($M+2$).

68 

Procedimiento E

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

Se hizo reaccionar el producto del Procedimiento D (50
5 mg/0,218 mmol) con 0,12 ml de N-metilciclohexilamina (0,920
mmol) como se describe en el Procedimiento B La mezcla de
reacción se concentró a vacío, se añadió metanol y el
precipitado resultante se filtró proporcionando 7 mg (10%)
del compuesto del título como un sólido amarillo RMN de ¹H
10 (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18-1,25 (m, 1H), 1,47-1,66 (m, 4H),
1,75-1,90 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 4,74 (ancho, 1H), 6,79 (s,
1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,77 (d, 2H,
J=7,9 Hz), 8,33 (s, 1H) LRMS 307 (M+1)

Los compuestos del título de los Ejemplos 53-53 se
15 prepararon por un procedimiento análogo al que se describe
en el Ejemplo 52

EJEMPLO 53

**1-(6-Fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-decahidro-
quinolina**

20 Decahidroquinolina LRMS 333,4

EJEMPLO 54

**4-(2-Etil-piperidin-1-il)-6-fenil-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidina**

2-Etilpiperidina LRMS 307,4

25

EJEMPLO 55

69 9
10

4-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-6-fenil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

3,3-Dimetilpiperidina LRMS 307,4

EJEMPLO 56

5 6-Fenil-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 279,4

EJEMPLO 57

4-Piperidin-1-il-6-tiofen-3-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 285,4

10 EJEMPLO 58

4-Piperidin-1-il-6-tiofen-2-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 285,4

EJEMPLO 59

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

15 amina

Ciclohexilmetilamina

Procedimiento F

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

20 Se cargar en un matraz secado a la llama bajo
nitrógeno 0,57 ml (4,07 mmol) de diisopropilamina y 5,0 ml
de T-F seco La solución se enfrió hasta -78°C y se
añadieron 1,63 ml (4,08 mmol) de una solución 2,5 M de n-
butil litio en hexanos La mezcla resultante se llevó hasta
25 0°C y se agitó durante 10 minutos Después de enfriar la

20

mezcla de nuevo hasta -78°C , se añadió una solución de 1,0 g (3,40 mmol) del producto bruto del Procedimiento C en 10 ml de THF seco durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, momento en el que se
5 añadieron 0,23 ml (4,50 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se extinguió con solución saturada de NH_4Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los
10 extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron a vacío obteniendo el compuesto del título LRMS 308, 310 (M+2).

Procedimiento G

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

15 El producto del Procedimiento F se desprotegió como se describe en el Procedimiento E. El producto bruto se purificó por trituración con hexanos y diclorometano, obteniendo 250 mg (44%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Punto de fusión 205°C (desc.) LRMS 168,
20 170 (M+2).

Procedimiento H

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

Se hizo reaccionar el producto del Procedimiento G (50
25 mg/0,298 mmol) con 100 mg (0,883 mmol) de N-

71

metilciclohexilamina como se describe en el Procedimiento A La mezcla de reacción se trató como en el Procedimiento A con la excepción de que se usó acetato de etilo en lugar de éter El compuesto del título (42 mg, 58% de
5 rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco Punto de fusión 221°C (desc) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,25 (m, 1H), 1,43-1,62 (m, 4H), 1,73 (s ancho, 1H, J=13,7 Hz), 1,82-1,90 (m, 4H), 2,41 (d, 3H, J=0,8 Hz), 3,21 (s, 3H), 4,63 (s ancho, 1H), 6,20 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,1
10 (s ancho, 1H) LRMS 245 (M+1)

El compuesto del título del Ejemplo 60 se preparó por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 59

EJEMPLO 60

15 6-Metil-4-piperidín-1-il-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
Piperidina LRMS 217,3

EJEMPLO 61

5-Cloro-4-piperidín-1-il-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

Procedimiento I

20 4,5-Dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

Se suspendió 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (154 mg, 1,0 mmol) en 6,0 ml de diclorometano seco en un matraz secado a la llama y se añadió a esta mezcla N-clorosuccinimida (147 mg, 1,1 mmol) en una porción La
25 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

72

18 horas, momento en el que se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con agua y se aisló por filtración, proporcionando 137 mg (72%) del compuesto del título como un sólido gris, punto de fusión 224-227°C

5 (desc) LRMS 188 (M+1)

Procedimiento J

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

Se suspendió el producto del Procedimiento I (57 mg, 0,3 mmol) en 3,0 ml de terc-butanol y se añadió a esta
10 mezcla piperidina (90 µl, 0,9 mmol) y se calentó el sistema resultante a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (4,0 ml). La solución se ajustó a pH 1 con HCl 1N y luego se lavó con éter. La capa acuosa se eliminó y se ajustó a pH
15 12 con NaOH 2N. La solución se extrajo luego con 2 x 15 ml de diclorometano y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó 45 mg de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel
20 de sílice (acetato de etilo hexanos 3:1) proporcionando 23 mg (32%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Punto de fusión 170-172°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 - 1,74 (m, 6H), 3,65-3,67 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). LRMS 237 (M+1)

25 Los compuestos del título de los Ejemplos 62-63 se

73 

prepararon por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 61

EJEMPLO 62

5-Cloro-4-(octahidro-indol-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Octahidroindol Punto de fusión 193°C, LRMS 277,8

EJEMPLO 63

1-(5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-decahidro-quinolina

10 Decahidroquinolina Punto de fusión 190 - 192°C, LRMS
291,8

EJEMPLO 64

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

Procedimiento K

15 5-Bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 g/0,02 mol) disuelta en 75 ml de cloroformo se añadieron 3,5 g (0,02 mol) de N-bromosuccinimida y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el precipitado por filtración y se secó a presión reducida proporcionando 4,1 g (89%) de compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,93 (d, 1H, J=2,8 Hz), 8,60 (s, 1H)

25

Procedimiento L

74 

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

Se añadió 1,0 g (0,025 mol) de hidruro sódico al 60%
en aceite mineral a una suspensión del producto del
5 Procedimiento K (4,1 g/0,018 mol) en DMF (15 ml) y enfriado
a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15
minutos. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,2 g/0,018
mol), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura
ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió entonces
10 agua (15 ml) y el sólido resultante se eliminó por
filtración y se secó a vacío proporcionando 5,9 g (89%) del
compuesto del título.

Procedimiento M

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

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

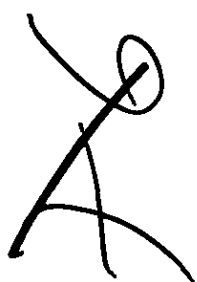
(t, 1H, J=2,0 Hz), 8,17-8,20 (m, 2H), 8,43 (s, 1H) LRMS
422,7, 420,7 (M+1)

Procedimiento N

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

5 Se añadieron 32 mg (0,261 mmol) de ácido ferriborónico
y 75 mg (0,356 mmol) de fosfato potásico tribásico, seguido
por 7 mg (0,006 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio,
a una solución agitada del producto del Procedimiento M
(100 mg, 0,237 mmol) en 1,0 ml de dioxano. La mezcla
10 resultante se degasificó con nitrógeno y se agitó a 100°C
durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura
ambiente, se añadieron 1,0 ml de metanol, seguido por 50 mg
de NaOH y la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entonces
15 entre diclorometano y agua, la capa de diclorometano se
secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad a vacío. El
producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de
sílice (acetato de etilo hexanos 2:1) proporcionando 13 mg
(20%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz) (CDCl₃)
20 δ 1,33-1,34 (m, 4H), 1,43-1,44 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 4H),
7,12 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J=8,0
Hz), 7,45 (d, 2H, J=0,8 Hz), 8,42 (s, 1H) LRMS 279,2
(M+1)

Los compuestos del título de los Ejemplos 65-77 se
25 prepararon por un procedimiento análogo al que se describe

76 

en el Ejemplo 64

EJEMPLO 65

5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

5 Piperidina LRMS 331,8

EJEMPLO 66

5-(4-Fluoro-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 297

10

EJEMPLO 67

5-(4-Cloro-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 313

EJEMPLO 68

15 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 415,4

EJEMPLO 69

4-Piperidin-1-il-5-o-tolil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

20 Piperidina LRMS 293,4

EJEMPLO 70

4-Piperidin-1-il-5-p-tolil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Piperidina LRMS 293,4

EJEMPLO 71

25 5-(4-Metoxi-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrollo[2,3-

d]pirimidina

Piperidina LRMS 309,4

EJEMPLO 72

4-Piperidin-1-il-5-(3-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-

5 d]pirimidina

Piperidina LRMS 347,4

EJEMPLO 73

5-(3-Cloro-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidina

10 Piperidina LRMS 427,6

EJEMPLO 74

Éster etílico del ácido 3-(4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-benzoico

Piperidina LRMS 465,4

15 EJEMPLO 75

2-[3-(4-Piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-fenil]-propan-2-ol

Piperidina LRMS 451,4

EJEMPLO 76

20 4-(2-Metil-piperidin-1-il)-5-m-tolil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

2-metilpiperidina LRMS 307,2

EJEMPLO 77

4-Azepan-1-il-5-m-tolil-7H-pirrolo[2,3-d] piramidina

25 Azepano LRMS 307,2

78 ~~A~~

EJEMPLO 78

Procedimiento O

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

Se añadió piperidina (59 μ l, 0,60 mmol) a una solución
5 agitada de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-
carbonitrilo (54 mg, 0,3 mmol) (preparado por el
procedimiento de Townsend, et al, J Am Chem Soc, 1969,
91, 2102), suspendido en 3,0 ml de terc-butanol. La mezcla
resultante se calentó entonces a reflujo durante 2,5 horas
10 y después de enfriar hasta temperatura ambiente, se
traspasó a un embudo de separación y se diluyó con éter (20
ml). La solución se extrajo con 2 x 10 ml de HCl 1N, las
capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 7 con solución
de hidróxido potásico 2N (KOH) formando un precipitado que
15 se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a
presión reducida proporcionando 29 mg (42%) del compuesto
del título como un sólido incoloro. Punto de fusión 209-
211°C, RMN de ^1H (400 MHz) (acetona- d_6) δ 1,72-1,74 (m,
6H), 3,72-3,79 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H) LRMS
20 228 (M+1)

EJEMPLO 79

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

Procedimiento P

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

25 Se añadieron 4,5 g (0,02 mol) de N-yodosuccinimida a

79 ~~12~~

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

Procedimiento Q

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

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

Procedimiento R

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

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

Procedimiento S

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

Se cargaron en un matraz seco a la llama bajo

80

nitrógeno 211 mg (0,5 mmol) del producto del Procedimiento R, 19 mg (0,1 mmol) de yoduro de cobre (I) y 53 mg (0,05 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. A esta mezcla se añadieron 0,14 ml (1,0 mmol) de trietilamina y 0,27 ml (1,5 mmol) de trietilsililacetileno como una solución en 1,5 ml de DMF seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se añadieron 5,0 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 7/1), proporcionando 194 mg (89%) del compuesto del título. LRMS 481 (M+1), 341.

Procedimiento T

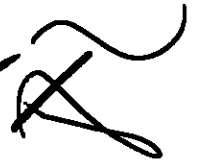
15 5-Etinil-4-piperidin-1-il-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron, gota a gota, 0,4 ml (0,4 mmol) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a una solución agitada del producto del procedimiento S (194 mg, 0,40 mmol) disuelto en 2,0 ml de THF seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se traspasó a una solución metálica (3,0 ml) que contenía 1 g de KOMe, la nueva mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se lavó con agua y

817

-68-

salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo hexanos 2:1), proporcionando 72 mg (64%) del compuesto del título como un
5 sólido cristalino blanco. Punto de fusión $179-181^\circ\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz) (CDCl_3) δ 1,72 (s ancho, 6H), 3,20 (s, 1H), 3,82-3,83 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LRMS 227 (M+1).

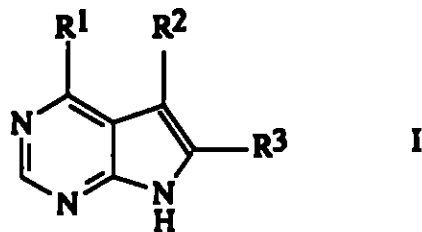
82 

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

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula

5

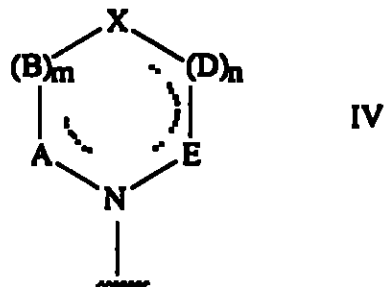


10

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es un grupo de fórmula

15



20 en la que la línea discontinua representa dobles enlaces opcionales,

m es 0, 1, 2 ó 3,

n es 0, 1, 2 ó 3,

X, B y D son cada uno independientemente oxígeno,

25 S(O)_d, siendo d 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸,

83

A y E son cada uno $C\bar{R}^1\bar{R}^2$, y

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) (difluorometileno), (alquil C_1-C_6) (difluorometilen) (alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6) (acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(acilo C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_9 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (arilo C_6-C_{10}), (aril C_6-C_{10}) (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquil C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6), hidroxí (alquilo C_1-C_6), (aciloxí C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), piperazinil(alquilo C_1-C_6), (acil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (alcoxí C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alcoxí C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) tio(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) tio(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfinil(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) sulfonil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) sulfonil(alquilo C_1-C_6), aminoalquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6) amiro(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6) amino(alquilo C_1-C_6), $R^{13}CO$ (alquilo C_1-C_6), donde R^{13} es $R^{20}O$ u $R^{20}R^{21}N$, seleccionándose R^{20} y R^{21} cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6) o (heteroaril C_3-C_9) (alquilo C_1-C_6), o R^{14} (alquilo C_1-C_6), donde R^{14} es (acil C_1-C_6) piperazino, (aril C_6-C_{10}) piperazino, (heteroaril C_3-

86

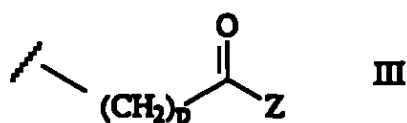
C₆)piperazino, (alquil C₁-C₆)piperazino, (aril C₆-C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperazino, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-C₆)piperaz-
morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolid-
piperidilo, (alquil C₁-C₆)piperidilo, (aril C₆-
5 C₁₀)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉)piperidilo, (aril C₆-
C₁₀) (alquil C₁-C₆)piperidilo, (heteroaril C₃-C₉) (alquil C₁-
C₆)piperidilo, (alcoxí C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoar-
lo, (alquil C₁-C₆)aminoacilo o (acil C₁-C₆)piperidilo,

R' y R^s se seleccionan cada uno independientemente del
10 grupo formado por hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, am-
hidroxí, alcoxí C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)₂
amino, (acil C₁-C₆)amino, (acil C₁-C₆) (alquil C₁-C₆)am-
carboxí, (alcoxí C₁-C₆)acilo, (alquil C₁-C₆)aminoac-
(alquil C₁-C₆)₂aminoacilo, aminoacilo, trifluoromet-
15 trifluorometil(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-
C₆) (difluorometileno), (alquil C₁-C₃)difluorometil-en-
(alquilo C₁-C₃), arilo C₆-C₁₀, heteroar-
lo C₃-C₉, (aril C₆-
C₁₀) (alquilo C₁-C₆), (heteroaril C₃-C₉) (alquilo C₁-C₆), (aril
C₆-C₁₀) (arilo C₆-C₁₀), (aril C₆-C₁₀) (aril C₆-C₁₀) (alquilo C₁-C₆),
20 cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆) (alquilo C₁-C₆),
hidroxí (alquilo C₁-C₆), (aciloxí C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆),
(alcoxí C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), piperazinil(alquilo C₁-C₆),
(acil C₁-C₆)amino(alquilo C₁-C₆), piperidilo, (alquil C₁-
C₆)piperidilo, (aril C₆-C₁₀) (alcoxí C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆),
25 (heteroaril C₃-C₉) (alcoxí C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-

85 

C_6)tio(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10})tio(alquilo C_1-C_6), (alquil
 C_1-C_6)sulfinil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10})sulfinil(alquilo
 C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)sulfonil(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-
 C_{10})sulfonil(alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-
5 C_6)amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)amino(alquilo C_1-C_6),
 $R^{13}CO$ (alquilo C_1-C_6) o $R^{13}CO$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), donde R^{13} es
 $R^{20}O$ u $R^{20}R^{21}N$, seleccionándose cada uno de R^{20} y R^{21}
independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo
 C_1-C_6 , (aril C_6-C_{10})(alquilo C_1-C_6) o (heteroaril C_3-
10 C_6)(alquilo C_1-C_6), R^{14} , R^{14} -alquilo C_1-C_6 o R^{14} -cicloalquilo C_3-
 C_{10} , siendo R^{14} (acil C_1-C_6)piperazino, (aril C_6-
 C_{10})piperazino, (heteroaril C_3-C_6)piperazino, (alquil C_1-
 C_6)piperazino, (aril C_6-C_{10})(alquil C_1-C_6)piperazino,
(heteroaril C_3-C_6)(alquil C_1-C_6)piperazino, morfolino,
15 tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, (alquil
 C_1-C_6)piperidilo, (aril C_6-C_{10})piperidilo, (heteroaril C_3-
 C_6)piperidilo, (aril C_6-C_{10})(alquil C_1-C_6)piperidilo,
(heteroaril C_3-C_6)(alquil C_1-C_6)piperidilo o (acil C_1-
 C_6)piperidilo, o un grupo de fórmula

20



en la que p es 0, 1, 2 ó 3, y

25

Z es hidroxí, alcoxí C_1-C_6 o NR^1R^2 , seleccionándose cada

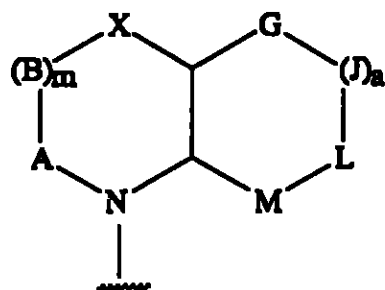
uno de R^1 y R^2 independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , piperidilo, (alquil C_1-C_6)piperidilo, (aril C_6-C_{10})piperidilo, (heteroaril C_3-C_9)piperidilo, (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6)piperidilo, 5 (heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6)piperidilo, (acil C_1-C_6)piperidilo, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_9 , (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_9) (alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10}) (arilo C_6-C_{10}), (aril C_6-C_{10}) (aril C_6-C_{10}) (alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquil C_3-C_6) (alquilo C_1-C_6), 10 R^3 (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_3) (CHR^3) (alquilo C_1-C_6), siendo R^3 hidroxil, aciloxil C_1-C_6 , alcoxil C_1-C_6 , piperazino, (acil C_1-C_6)amino, (alquil C_1-C_6)tio, (aril C_6-C_{10})tio, (alquil C_1-C_6)sulfinilo, (aril C_6-C_{10})sulfinilo, (alquil C_1-C_6)sulfoxilo, (aril C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil 15 C_1-C_6)₂amino, (acil C_1-C_6)piperazino, (alquil C_1-C_6)piperazino, (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6)piperazino, (heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino, R^6 (alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_3) (CHR^6) (alquilo C_1-C_6), siendo R^6 piperidilo, 20 (alquil C_1-C_6)piperidilo, (aril C_6-C_{10})piperidilo, (aril C_6-C_{10}) (alquil C_1-C_6)piperidilo, (heteroaril C_3-C_9)piperidilo o (heteroaril C_3-C_9) (alquil C_1-C_6)piperidilo,

o cuando n es al menos 1, D y E, o D y X son cada uno CR^8R^8 , los grupos R^7 adyacentes pueden tomarse junto con los 25 átomos de carbono a los que se encuentran unidos, formando

87

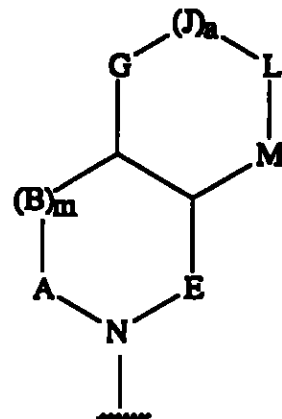
grupos de las fórmulas

5



V

o



VI

10

en las que las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales,

a es 0, 1 ó 2,

15

m, A, B y X son como se han definido antes, y

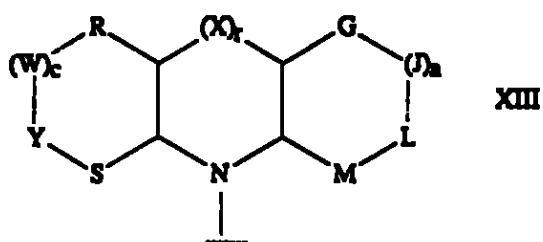
G, J, L y M son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_a, donde a es 0, 1 ó 2, NR^b o CR^cR^d, siendo R^b, R^c y R^d como se han definido antes,

o cuando n es 1, D y E son cada uno C^eR^f y m es 1, A

20

y B son cada uno CR^gR^h, los grupos R^g adyacentes respectivos pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, formando un grupo de fórmula

25



5

en la que el enlace discontinuo representa dobles enlaces opcionales,

a, G, J, L y M son como se han definido antes,

10 r es 0 ó 1,

c es 0, - ó 2 y

R, W, Y y S son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_c, donde c es 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁸, siendo R⁶, R⁷ y R⁸ como se han definido antes,

15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitrilo, carboxilo, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, estando los grupos alquilo o alcoxi opcionalmente
20 sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxilo, amino, (alquil C₁-C₆)tio, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₆)amino, heteroarilo C₃-C₆, (heterociclo C₃-C₆)alquilo, cicloalquilo C₃-C₆ o arilo C₆-C₁₀, o cada uno de R² y R³ es independiente-ente cicloalquilo C₃-
25 C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, (alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-

C_6)_amino, (aril C_6-C_{10})amino, (alquil C_1-C_6)tio, (aril C_6-C_{10})tio, (alquil C_1-C_6)sulf_nilo, (aril C_6-C_{10})sulfinilo, (alquil C_1-C_6)sulfoni_o, (aril C_6-C_{10})sulfonilo, acilo C_1-C_6 , (alcoxí C_1-C_6)-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-CO-, heteroarilo
5 C_3-C_6 , (heterociclo $C-C_6$)alquilo o arilo C_6-C_{10} , estando los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo v arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres de halo, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-CO-NH-, (alcoxí C_1-C_6)-CO-N---, (alquil C_1-C_6)-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)-CO-N---(alquilo
10 C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)-CO-NH-(alcoxí C_1-C_6), carboxí, carboxí(alquilo C_1-C_6), carboxí(alcoxí C_1-C_6), benciloxícarboril(alcoxí C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)carbonil(alcoxí C_1-C_6), arilo C_6-C_{10} , amino, amino(alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)carbonilamino, (aril C_6-C_{10})(alcoxí C_1-C_6)carbonilamino, (alquil C_1-C_6)amino, (alquil $C-C_6$)_amino, (alquil C_1-C_6)amino(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)_amino(alquilo C_1-C_6) hidroxi, alcoxí C_1-C_6 , carboxí, carboxí(alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)carbonil_o, (alcoxí C_1-C_6)carbonil(alquilo C_1-C_6), (alcoxí C_1-C_6)-CO-N---, (alquil C_1-C_6)-CO-NH- ciano, (heterociclo C_3-C_6)alquilo, amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)_amino-CO-NH-, (aril C_6-C_{10})amino-CO-N---, (heteroaril C_3-C_6)amino-CO-NH-, (alquil C_1-C_6)amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), alquil C_1-C_6)_amino-CO-NH-(alquilo C_1-C_6), (aril C_6-C_{10})amino-CO-NH-
25 (alquilo C_1-C_6), (heteroaril C_3-C_6)amino-CO-NH-(alquilo C_1-

C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilamino,
(alquil C₁-C₆)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), (aril C₆-
C₁₀)sulfonilo, (aril C₆-C₁₀)sulfonilamino, (aril C₆-
C₁₀)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)sulfonilamino,
5 (alquil C₁-C₆)sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), heteroarilo C₃-C₉
o (heterociclo C₃-C₉)alquilo,

a condición de que cuando A, B o X, en las fórmulas V
o VI, se definen como NR^a o CR^aR^b, R^a y/o R^b deben ser halo,

a condición de que cuando R y R^a son cada uno
10 independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, R^a no puede
ser piperidinilo no sustituido,

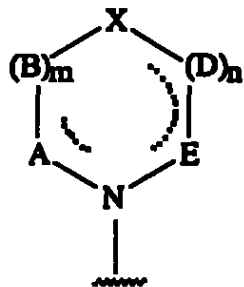
a condición de que cuando R^a y R^b son cada una
hidrogeno, R^a no puede ser morfolinilo o pirrolidinilo no
sustituido,

15 a condición de que cuando R^a y R^b son cada uno
hidrógeno, R^a no puede ser piperazinilo y

a condición de que los grupos de fórmulas IV, V, VI o
XIII no contienen dos o más oxígenos, azufres o sus
combinaciones en posiciones adyacentes

20 2 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
R^a es un grupo de fórmula

91
/



IV

5

en la que la línea discontinua representa dobles enlaces opcionales,

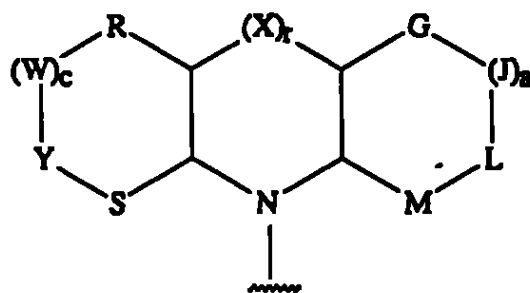
10 m es 0, 1, 2 ó 3,

n es 0, 1, 2 ó 3,

X, B y D son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_a, siendo a 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷R⁸,

A y E son cada uno independientemente CR⁷R⁸ o NR⁶,

15 o cuando n es 1, D y E son cada uno CR⁷R⁸ y m es 1, A y B son cada uno CR⁷R⁸, los grupos R' adyacentes respectivos pueden tomarse, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, formando un grupo de fórmula



XIII

25

92

en la que el enlace discontinuo representa dobles enlaces opcionales,

a, G, J, L y M son como se han definido antes,

r es 0 ó 1,

5 c es 0, 1 ó 2, y

R, W, Y y S son cada uno independientemente oxígeno, S(O)_α, donde α es 0, 1 ó 2, NR⁶ o CR⁷, siendo R⁶, R⁷ y R⁸ como se han definido antes

3 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
10 R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por hidrogeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalcoxi C₃-C₁₀, (heterociclo C₃-C₆)alquilo, heteroarilo C₃-C₆ o arilo C₆-C₁₀

4 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
15 dicho compuesto se selecciona del grupo formado por

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

4-Piperidin-1-il-5-trifluorometil-7H-pirrolo[2,3-a]-
pirimidina,

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

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

N,N-Dimetil-N'-[3-(4-piperidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-a]-
pirimidin-5-il)bencil]-etano-1,2-diamina,

25 2-[1-(5-m-Tolil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

93


piperidin-4-il]-etanol

5-(3-Isopropil-fenil)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-a]pirimidina,

5-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5-(2-Metil-piridin-4-il)-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

10 5-Cloro-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-a]pirimidina,

5-Cloro-4-(octahidro-1,4-dioxol-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

5-Etínil-4-piperidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,

4-Piperidin-1-il-5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y

4-(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-a]pirimidina

5 Una composición farmacéutica para (a) tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes Tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes del tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras

25 enfermedades autoinmunes o (b) inhibir las proteínas

94
~~10~~

tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero,
incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un
compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables, eficaz en dichos trastornos
5 o afecciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable

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

7 Un procedimiento para inhibir las proteínas
tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero,
incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho
25 mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la

95
K

reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

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

15 9 Un procedimiento para inhibir las proteínas tirosina quinasas o Janus Quinasa 3 (JAK3) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o combinado con uno o más agentes adicionales que modular un sistema inmune de un mamífero o con agentes antiinflamatorios

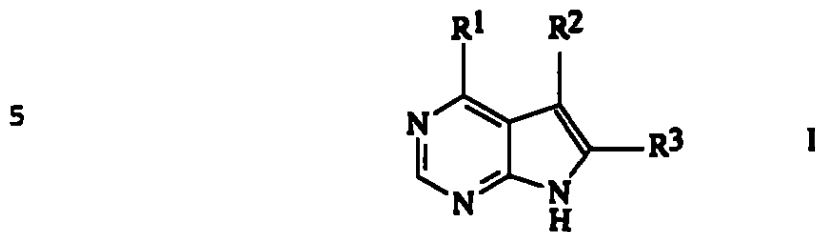
10 Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado de rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide,

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

97

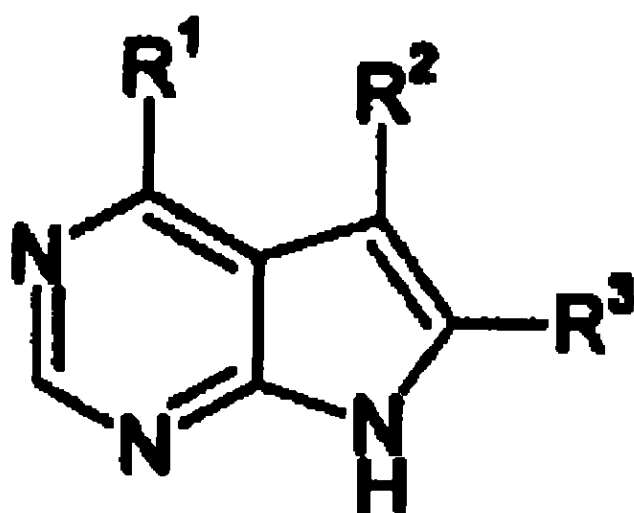
Resumen de la Invención

Un compuesto de formula



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

98
~~10~~



Folios 1009 109
tarjetas
E

REQUISITOS MINIMOS PARA ADI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00094263 00000000 Folios: 118
Fecha (AMD) 2000-12-28 16 34:32
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ¹ [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención ³⁴ [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

NOTA SE RETIRA EL FOLIO
110 - 116, EXTRAJO
PARA PUBLICACION Y P8,
ANTE FINAL 12X12

2020
Bogotá, D C

Doctor
CARLOS R OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA	Radicación No	00-98263
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0810
	Folios	001

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

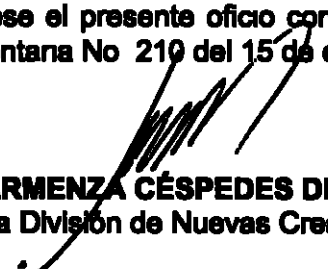
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

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

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR 2001

202027/202022

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