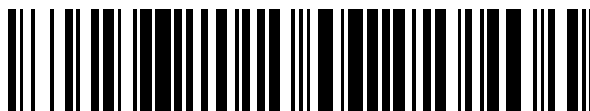


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 805**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010 E 10767652 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2421867**

54 Título: **Inhibidores piperidínicos de la cinasa Janus 3**

30 Prioridad:

03.02.2010 US 300887 P

20.04.2009 US 170858 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.12.2015

73 Titular/es:

AUSPEX PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

1261 Liberty Way, Suite C

Vista, CA 92081, US

72 Inventor/es:

RAO, TADIMETI S. y

ZHANG, CHENGZHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 805 T3

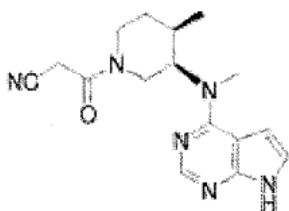
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores piperidínicos de la cinasa Janus 3

Se describen en esta memoria nuevos compuestos de piperidina, composiciones farmacéuticas hechas de los mismos, y dichos compuestos para el uso en el tratamiento de trastornos tales como rechazo de trasplante renal, artritis reumatoides, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de ojo seco, asma y rechazo de trasplante.

CP-690550 (CAS núm. 477600-75-2, Tasocitinib), 4-metil-3-(metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-beta-oxo-(3R,4R)-1-piperidinapropionitrilo, es un inhibidor de la cinasa Janus 3. CP-690550 está bajo investigación para el tratamiento de rechazo al trasplante renal, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del ojo seco, asma y rechazo al trasplante (Jiang *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 8012-8018; documentos US 6.627.754 y WO 2003/048162). CP-690550 también se ha mostrado prometedor en el tratamiento de trasplante de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, complicaciones por diabetes, cáncer, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia (documentos US 6.627.754 y WO 2003/048162).



CP-690550

Estudios *in vitro* con CP-690550 marcado con ^{14}C en 6 voluntarios masculinos humanos demostraron la rápida absorción de CP-690550 en seres humanos, con la radiactividad total alcanzando el pico a ~1 hora después de la administración oral (Prakash *et al.*, *AAPS Journal*, 2008, 10(S2)). Las vidas medias de fase terminal media para CP-690550 no cambiado y la radiactividad total fueron ambas de aproximadamente 3,2 horas, y más del 65% de la radiactividad circulante total estaba representada por CP-690550 no cambiado (Prakash *et al.*, *AAPS Journal* 2008, 10(S2)). La radiactividad restante en plasma era atribuible a ocho metabolitos que representaba cada uno <5% de la radiactividad total (Prakash *et al.*, *AAPS Journal* 2008, 10(S2)). Las rutas metabólicas primarias principales se encontró que incluyen: oxidación del anillo de pirrolopirimidina, oxidación del anillo de piperidina y oxidación de la cadena lateral del anillo de piperidina (Prakash *et al.*, *AAPS Journal* 2008, 10(S2)). Las rutas metabólicas menores fueron debidas a N-desmetilación y conjugación con ácido glucurónico (Prakash *et al.*, *AAPS Journal* 2008, 10(S2)). Las rutas de aclaramiento de CP-690550 son aproximadamente 70% no renales (por medio de metabolismo hepático mediante CYP3A4/5 y CYP2C19) y 30% por excreción renal de fármaco no cambiado (Krishnaswami *et al.*, *AAPS Journal* 2009, 11(S2)).

Efecto isotópico cinético del deuterio

Para eliminar sustancias extrañas tales como agentes terapéuticos, el cuerpo animal expresa diversas enzimas, tal como las enzimas de citocromo P₄₅₀ (CYP), esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas a intermedios más polares o metabolitos para la excreción renal. Dichas reacciones metabólicas implican frecuentemente la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) o bien a un enlace π de carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos, y de toxicidad aguda o a largo plazo sustancialmente diferentes respecto a los compuestos parentales. Para la mayoría de los fármacos, dichas oxidaciones son generalmente rápidas y llevan finalmente a la administración de dosis diarias múltiples o altas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$. La ecuación de Arrhenius afirma que, a una temperatura dada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta a lo largo de la ruta de reacción durante el cual los enlaces originales se han estirado a su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía necesaria para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez que se alcanza el estado de transición, las moléculas pueden o bien revertir a los reactivos originales, o formar nuevos enlaces que dan lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un procedimiento de reacción disminuyendo la energía de activación que lleva a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

La fortaleza de enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado fundamental del enlace. Esta energía vibracional depende de la masa de los átomos que forman el enlace, y aumenta mientras la masa de uno o ambos de los átomos que forman el enlace aumenta. Como el deuterio (D) tiene dos veces la masa del protio (^1H), un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C- ^1H . Si un enlace C- ^1H se rompe durante una etapa que determina la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), entonces la sustitución de un deuterio por ese protio provocará una disminución en la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el Efecto isotópico cinético del deuterio (EICD). La magnitud del EICD puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción dada en que un enlace C- ^1H se rompe, y la misma reacción donde el deuterio se sustituye por protio. El EICD puede oscilar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a números muy grandes, tal como 50 o más. La sustitución de tritio por hidrógeno da por resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y da efectos isotópicos numéricamente mayores.

El deuterio (^2H o D) es un isótopo estable y no radiactivo de hidrógeno que tiene aproximadamente dos veces la masa del protio (^1H), el isótopo más común del hidrógeno. El óxido de deuterio (D_2O o "agua pesada") parece y sabe como H_2O , pero tiene propiedades físicas diferentes.

Cuando se da D_2O puro a roedores, se absorbe inmediatamente. La cantidad de deuterio necesario para inducir la toxicidad es extremadamente alta. Cuando aproximadamente 0-15% del agua corporal se ha sustituido por D_2O , los animales están sanos pero incapaces de ganar peso tan rápido como el grupo de control (no tratado). Cuando aproximadamente el 15-20% del agua corporal se ha sustituido con D_2O , los animales se vuelven excitables. Cuando aproximadamente el 20-25% del agua corporal se ha sustituido con D_2O , los animales se vuelven tan excitables que sufren frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones de la piel, úlceras en las patas y hocicos y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando aproximadamente el 30% del agua corporal se ha sustituido con D_2O , los animales rehúsan comer y se quedan comatosos. Su peso corporal cae bruscamente y sus velocidades metabólicas caen más abajo de lo normal, ocurriendo la muerte de aproximadamente 30 a aproximadamente 35% de sustitución con D_2O . Los efectos son reversibles a menos que más del treinta por ciento del peso corporal previo se haya perdido debido al D_2O . Los estudios también han mostrado que el uso de D_2O puede retrasar el crecimiento de células cancerígenas y mejorar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

La deuteración de compuestos farmacéuticos para mejorar los perfiles farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD) y de toxicidad se ha demostrado anteriormente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el EICD se usó para disminuir la hepatotoxicidad del halotano, presumiblemente limitando la producción de especies reactivas tal como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede llevar al cambio metabólico. El cambio metabólico se da cuando los xenógenos, secuestrados por enzimas de Fase I, enlazan de forma transitoria y se re-enlazan en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). El cambio metabólico se permite por el tamaño relativamente vasto de puntos de unión en muchas enzimas de Fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede llevar a diferentes proporciones de metabolitos conocidos además de metabolitos completamente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede proporcionar más o menos toxicidad. Dichos obstáculos no son obvios y no son predecibles *a priori* para cualquier clase de fármaco.

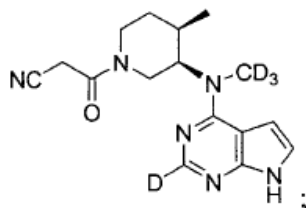
CP-690550 es un inhibidor de la cinasa Janus 3. Los enlaces de carbono-hidrógeno de CP-690550 contienen una distribución que se da de forma natural de isótopos de hidrógeno, a saber ^1H o protio (aproximadamente 99,9844%), ^2H o deuterio (aproximadamente 0,0156%) y ^3H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10^{18} átomos de protio). Los niveles aumentados de incorporación de deuterio pueden producir un Efecto isotópico cinético de deuterio (EICD) que podría afectar los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de CP-690550 en comparación con CP-690550 que tienen niveles que se dan de forma natural de deuterio.

En base a descubrimientos hechos en nuestro laboratorio, además de considerar la bibliografía, CP-690550 se metaboliza en seres humanos en el grupo N-metilo, el grupo piperidinametilo, el anillo de piperidina y el grupo alfa-carbonilmetilo. La actual aproximación tiene el potencial de evitar el metabolismo en estos sitios. Otros sitios en la molécula pueden experimentar también transformaciones que llevan a metabolitos con farmacología/toxicología hasta ahora desconocida. Limitar la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de dichos fármacos y puede incluso permitir la dosificación aumentada y/o eficacia aumentada. Todas estas transformaciones pueden darse a través de enzimas expresadas polimórficamente, exacerbando la variabilidad interpaciente. Además, algunos trastornos se tratan mejor cuando el sujeto se medica las 24 horas del día o durante un periodo extenso de tiempo. Por todas las razones precedentes, una medicina con una vida media más larga puede dar por resultado mayor eficacia y ahorros de costes. Diversos patrones de deuteración pueden usarse para (a) reducir o eliminar metabolitos indeseados, (b) aumentar la vida media del fármaco parental, (c) disminuir el número de dosis necesarias para alcanzar un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para alcanzar un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, (f) disminuir la producción de metabolitos dañinos en tejidos específicos, y/o (g) crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para polifarmacia, sea la polifarmacia intencionada o no. La aproximación de deuteración tiene el fuerte potencial para disminuir el metabolismo de CP-690550 y atenuar la variabilidad interpaciente.

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, ciertos de los cuales se ha encontrado que inhiben la actividad de la cinasa Janus 3, junto con métodos de sintetizado y los compuestos para usar en métodos para el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa Janus 3 en un paciente administrando los compuestos como se describe en esta memoria.

5 La presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El compuesto como se enumera en el punto 1 en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento de deuterio de no menos que aproximadamente 50%.

3. El compuesto como se enumera en el punto 1 en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento de deuterio de no menos que aproximadamente 98%.

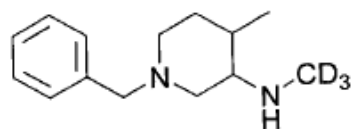
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se enumera en el punto 1 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. El compuesto como se enumera en el punto 1 para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en rechazo de trasplante renal, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del ojo seco, asma y rechazo al trasplante.

6. El compuesto para el uso como se enumera en el punto 5 en donde el tratamiento comprende además la administración de un agente terapéutico adicional.

20 7. El compuesto para el uso como se enumera en el punto 6 en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en H^+ , inhibidores de K^+ -ATPasa, modulador de motilidad alimentaria, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, analgésicos de anilida, agentes anti-reumáticos, glucocorticoides e inmunosupresores.

8. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:



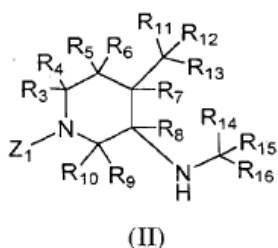
25 Los compuestos descritos en esta memoria poseen actividad que inhibe la cinasa Janus 3 útil, y pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de un trastorno en que la cinasa Janus 3 juega un papel activo. Así, ciertas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en esta memoria junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en conexión con métodos para inhibir la actividad de la cinasa Janus 3. Además, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en conexión con métodos para tratar un trastorno mediado por la cinasa Janus 3 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición según la presente invención. Además, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en conexión con la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno mejorado por inhibición de actividad de la cinasa Janus 3.

Los compuestos como se describen en esta memoria pueden contener también menos isótopos prevalentes para los demás elementos, que incluyen, aunque no están limitados a, ^{13}C o ^{14}C para carbono, ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S para azufre, ^{15}N para nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para oxígeno.

En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en esta memoria puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente 0,000005% de D₂O o aproximadamente 0,00001% de DHO, asumiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto como se describe en esta memoria se metabolizan y se liberan como D₂O o DHO. En ciertas realizaciones, los niveles de D₂O mostrados para provocar toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de exposición provocado por la administración del compuesto enriquecido con deuterio como se describe en esta memoria. Así, en ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido con deuterio descrito en esta memoria no provocaría ninguna toxicidad adicional debido a la formación de D₂O o DHO sobre el metabolismo del fármaco.

En ciertas realizaciones, los compuestos deuterados descritos en esta memoria mantienen los aspectos beneficiosos de las correspondientes moléculas enriquecidas no isotópicamente mientras aumenta sustancialmente la dosis tolerada máxima, disminuye la toxicidad, aumenta la vida media (T_{1/2}), disminuye la concentración en plasma máxima (C_{max}) de la dosis eficaz mínima (MED), disminuye la dosis eficaz y disminuye así la toxicidad relacionada con ningún mecanismo, y/o disminuye la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

Se describe en esta memoria un método de preparación de un compuesto de Fórmula estructural II:



en donde:

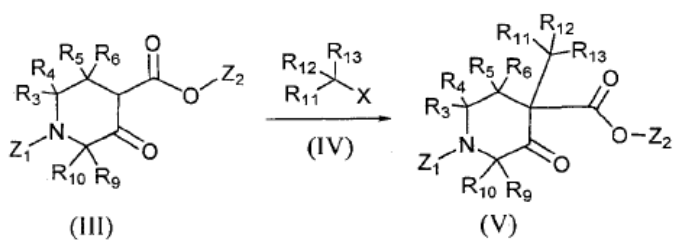
Z₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de amino;

R₃-R₁₆ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio;

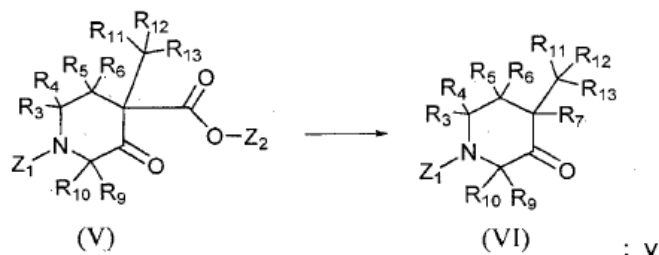
al menos uno de R₃-R₁₆ es deuterio;

que comprende:

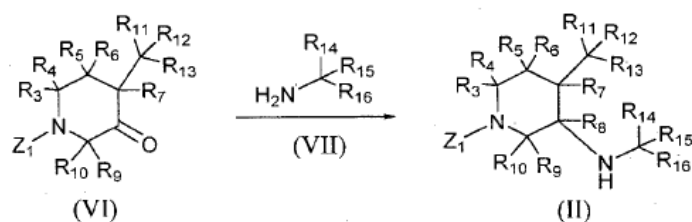
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural III, en donde Z₂ es un grupo protector de carboxilo, con un compuesto de Fórmula estructural IV en presencia de una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar un compuesto de Fórmula estructural V



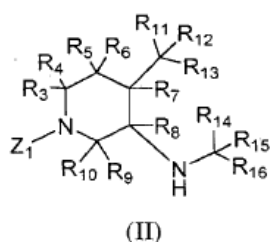
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural V con un ácido apropiado, tal como cloruro de hidrógeno o cloruro de deuterio, en un disolvente apropiado, tal como agua u óxido de deuterio, para dar un compuesto de Fórmula estructural VI



hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural VI con un compuesto de Fórmula estructural VII en presencia de un agente reductor apropiado, tal como triacetoxiborohidruro sódico o triacetoxiborodeuteriuro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar un compuesto de Fórmula estructural VII



- 5 Se describe en esta memoria un método para preparar un compuesto de Fórmula estructural II:



en donde:

Z₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector amino;

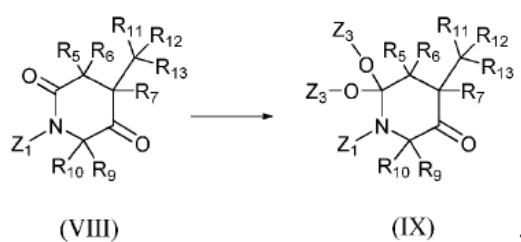
R₃-R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio;

- 10 al menos uno de R₃-R₁₆ es deuterio;

que comprende:

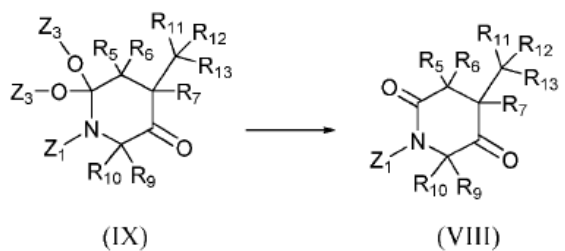
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural VIII con un compuesto de Fórmula estructural X, en donde Z₃ es alquilo C1-C2, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido toluensulfónico, en presencia de un agente de deshidratación opcional, tal como ortoformiato de trimetilo, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar un compuesto de Fórmula estructural IX

- 15

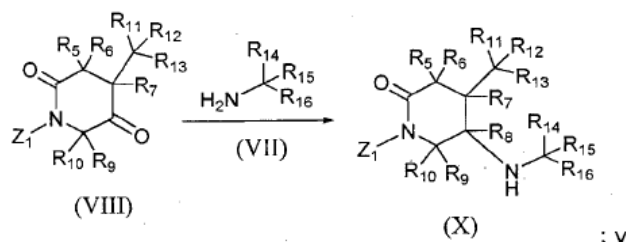


hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural IX con una base apropiada, tal como hidróxido sódico o d₁-hidróxido sódico o cloruro de deuterio, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua u óxido de deuterio y metanol o d₄-metanol, para dar un compuesto de Fórmula estructural IX;

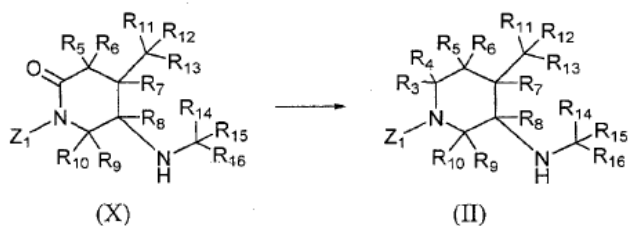
- 20 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural IX con un ácido apropiado, tal como cloruro de hidrógeno o cloruro de deuterio, en un disolvente apropiado, tal como agua u óxido de deuterio, para dar un compuesto de Fórmula estructural VIII



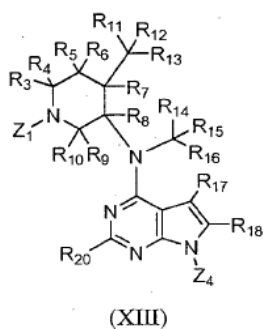
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural VIII con un compuesto de Fórmula estructural VII en presencia de un agente reductor apropiado, tal como triacetoxiborohidruro sódico o triacetoxiborodeuteriuro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar un compuesto de Fórmula estructural X



5 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural X con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio o deuteriuro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar un compuesto de Fórmula estructural X



10 Se describe en esta memoria un método para preparar un compuesto de Fórmula estructural XIII:



en donde:

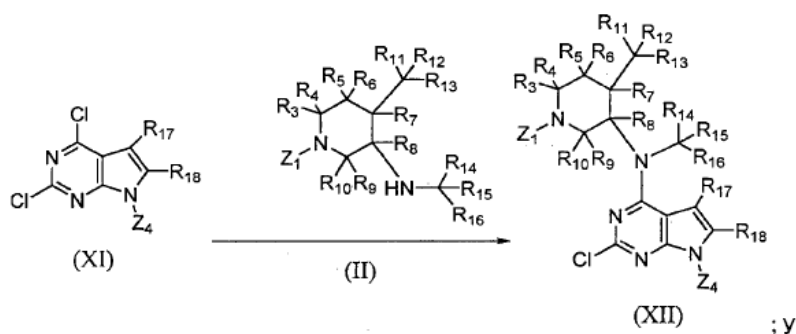
Z₁ y Z₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector amino;

R₃-R₁₈ y R₂₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio;

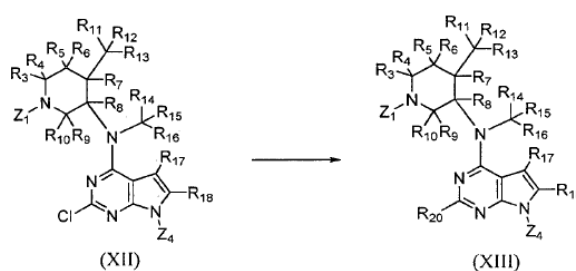
15 al menos uno de R₃-R₁₈ y R₂₀ es deuterio;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural XI con un compuesto de Fórmula estructural II, en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y tetrahidrofurano, para dar un compuesto de Fórmula estructural XII



- 5 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula estructural XII con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno o deuterio y un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono o hidróxido de paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua u óxido de deuterio y metanol o d₄-metanol, para dar un compuesto de Fórmula estructural XIII



Como se usa en esta memoria, los términos posteriores tienen los significados indicados.

Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” pueden referirse a artículos plurales a menos que se afirme específicamente otra cosa.

- 10 El término “aproximadamente”, como se usa en esta memoria, pretende cualificar los valores numéricos que modifica, denotando dicho valor como variable en un margen de error. Cuando no se dice un margen de error particular, tal como una desviación estándar a un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término “aproximadamente” debería entenderse que significa que ese intervalo que abarcaría el valor dicho y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o abajo a esa figura también, teniendo en cuenta figuras significativas.
- 15 Cuando se describen intervalos de valores, y se usa la notación “de n₁... a n₂” o “n₁-n₂”, donde n₁ y n₂ son los números, entonces a menos que se especifique otra cosa, esta notación pretende incluir los números en sí mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre medias e incluye los valores finales.

20 El término “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio a una posición dada en una molécula en el lugar del hidrógeno. Por ejemplo, el enriquecimiento en deuterio de 1% a una posición dada significa que el 1% de moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Como la distribución que se da de forma natural de deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, incluyendo espectroscopia de masas y espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

25 El término “es/son deuterio”, cuando se usa para describir una posición dada en una molécula tal como R₁-R₂₀ o el símbolo “D”, cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución que se da de forma natural de deuterio. En una realización el enriquecimiento en deuterio no es menor que aproximadamente 1%, en otro no menor que aproximadamente 5%, en otro no menor que aproximadamente 10%, en otro no menor que aproximadamente 20%, en otro no menor que aproximadamente 50%, en otro no menor que aproximadamente 70%, en otro no menor que aproximadamente 80%, en otro no menor que aproximadamente 90%, o en otro no menor que aproximadamente 98% de deuterio en la posición especificada.

30 El término “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento a una posición dada en una molécula en el sitio del isótopo más prevalente del elemento.

35 El término “enriquecido de forma no isotópica” se refiere a una molécula en que los porcentajes de los diversos isótopos son esencialmente iguales a los porcentajes que se dan de forma natural.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en esta memoria. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debería entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de isómeros D e isómeros L, y mezclas de los mismos.

5 Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguido por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de

10 estereoquímica particular o bien están disponibles comercialmente o pueden hacerse y resolverse por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) además de las mezclas apropiadas de los mismos. De forma adicional, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan por esta invención. Adicionalmente, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en formas no solvatadas además de solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

La definición de "grupo protector de carboxilo" incluye aunque no está limitado a: 2-N-(morfolino)etilo, colina, metilo, metoxietilo, 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsililmetilo, cianometilo, acetol, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, desilo, carboxamidometilo, p-azobencenocarboxamido-metilo, N-ftalimidometilo, (metoxietoxi)etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 4-clorobutilo, 5-cloropentilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(p-metoxifenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo, 2-cianoetilo, heptilo, *terc*-butilo, 3-metil-3-pentilo, dicitlopropilmetilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-(prenilo), 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, propargilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenilo, 2,6-di-*terc*-butil-4-metoxifenilo, p-(metiltio)fenilo, pentafluorofenilo, bencilo, trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil]amino}bencilo, piperonilo, 4-picolilo, trimetilsililo, trietilsililo, *terc*-butildimetilsililo, isopropildimetilsililo, fenildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, triisopropilsililo y similares.

La definición de "grupo protector de amino" incluye aunque no está limitado a:

2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-dansiletilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 4-fenilacetoxibencilo, 4-azidobencilo, 4-azidometoxibencilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, o-nitrobencilo, α -metilnitropiperonilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, N-bencenosulfenilo, N-o-nitrobencenosulfenilo, N-2,4-dinitrobencenosulfenilo, N-pentaclorobencenosulfenilo, N-2-nitro-4-metoxibencenosulfenilo, N-trifenilmetilsulfenilo, N-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenilo, N-3-nitro-2-piridinasulfenilo, N-p-toluensulfonilo, N-bencenosulfonilo, N-2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetoxibenceno-sulfonilo, N-2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-pentametilbencenosulfonilo, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo y similares;

-C(O)OR₈₀, donde R₈₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y más específicamente R₈₀ = metilo, etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, benz[flinden-3-ilmetilo, 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-ilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(4'-piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilo, N-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo, *terc*-butilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 3-(3-piridil)prop-2-enilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfenilobencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo, *terc*-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, butinilo, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, p-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, o-(N,N'-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N'-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-4'-piridiletilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo, 2,4,6-trimetilbencilo y similares.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos

que se especifique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

5 El término “trastorno” como se usa en esta memoria pretende ser generalmente sinónimo, y se usa de forma intercambiable con, los términos “enfermedad”, “síndrome” y “proceso” (como en un proceso médico), en que todos reflejan un proceso anormal del cuerpo de ser humano o animal o de una de sus partes que afecta al funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por señales y síntomas distinguibles.

10 El término “tratar”, “que trata” y “tratamiento” pretenden incluir el alivio o abrogación de un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno en sí mismo. Como se usa en esta memoria, la referencia a “tratamiento” de un trastorno pretende incluir la prevención. Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refiere a un método para retrasar o excluir el comienzo de un trastorno; y/o sus síntomas relacionados, excluyendo a un sujeto de adquirir un trastorno o reducir un riesgo de sujeto de adquirir un trastorno.

15 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de un compuesto que cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas del trastorno a tratar. El término “cantidad terapéuticamente efectivo” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para obtener la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que se está viendo por un investigador, veterinario, doctor en medicina o clínico.

20 El término “sujeto” se refiere a un animal, que incluye, aunque no está limitado a, un primate (por ejemplo, ser humano, mono, chimpancé, gorila y similares), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones y similares), lagomorfos, cerdo (por ejemplo, cerdo en miniatura), equino, canino, felino y similares. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable en esta memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

25 El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la co-administración de estos agentes terapéuticos de una manera esencialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de los trastornos descritos en esta memoria.

30 El término “cinasa Janus 3” se refiere a un miembro de la familia Janus de proteína cinasas. Aunque los demás miembros de esta familia se expresan esencialmente por todos los tejidos, la expresión de la cinasa Janus 3 está limitada a células hematopoyéticas. Esto está de acuerdo con su papel esencial en la señalización a través de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 mediante asociación no covalente de la cinasa Janus 3 con la cadena gamma común a estos receptores multicadena. Se han identificado poblaciones de pacientes XSCID con niveles reducidos de forma severa de proteína de la cinasa Janus 3 o con defectos genéticos a la cadena gamma común, sugiriendo que la inmunosupresión resultaría de bloquear la señalización a través de la ruta de la cinasa Janus 3. Estudios animales han sugerido que la cinasa Janus 3 no solo juega un papel crítico en la maduración de linfocitos B y T, sino que la cinasa Janus 3 se necesita de forma constitutiva para mantener la función de la célula T. La modulación de la actividad inmune a través de este nuevo mecanismo puede probarse como útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de células T tal como rechazo al trasplante y enfermedades autoinmunes.

45 El término “trastorno mediado por la cinasa Janus 3”, se refiere a un trastorno que se caracteriza por actividad de la cinasa Janus 3 anormal, o actividad de la cinasa Janus 3 normal que cuando se modula mejora otros procesos bioquímicos anormales. Un trastorno mediado por la cinasa Janus 3 puede medirse completa o parcialmente modulando la actividad de la cinasa Janus 3. En particular, un trastorno mediado por la cinasa Janus 3 es uno en que la inhibición de la actividad de la cinasa Janus 3 da por resultado algún efecto en el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un inhibidor de la cinasa Janus 3 da por resultado alguna mejora en al menos alguno de los pacientes a tratar.

50 El término “inhibidor de la cinasa Janus 3”, se refiere a la capacidad de un compuesto descrito en esta memoria para alterar la función de la cinasa Janus 3. Un inhibidor puede bloquear o reducir la actividad de la cinasa Janus 3 formando un enlace covalente reversible o irreversible entre el inhibidor y la cinasa Janus 3 o a través de la formación de un complejo unido de forma no covalente. Dicha inhibición puede manifestarse solo en tipos de células particulares o puede estar supeditado a un suceso biológico particular. El término “inhibidor de la cinasa Janus 3”, también se refiere a alterar la función de la cinasa Janus 3 disminuyendo la probabilidad de que un complejo se forme entre la cinasa Janus 3 y un sustrato natural. En algunas realizaciones, inhibir la actividad de la cinasa Janus 3 puede evaluarse usando los métodos descritos en Jiang et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 8012-8018; documentos US 6.627.754 y WO 2003/048162.

El término “que inhibe la actividad de la cinasa Janus 3” o “inhibición de actividad de la cinasa Janus 3”, se refiere a alterar la función de la cinasa Janus 3 administrando un inhibidor de la cinasa Janus 3.

El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso previsto.

- 5 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para el uso en contacto con el tejido u
10 órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca
15 Ratón, FL, 2004).

Los términos “ingrediente activo”, “compuesto activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

- 20 Los términos “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

- El término “excipiente que controla la liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o sitio de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.
25

El término “excipiente que controla la no liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o sitio de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

- El término “profármaco” se refiere a un derivado funcional de compuesto que es fácilmente convertible en el compuesto parental in vivo. Los profármacos son útiles a menudo porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras el compuesto parental no. El profármaco puede también tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto parental. Un profármaco puede convertirse en el fármaco parental por diversos mecanismos, que incluyen procedimientos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research*, 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. en “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”, Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application”, Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al. *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad en “Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drugs Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507.
30
35
40
45
50

- Los compuestos descritos en esta memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en esta memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en esta memoria que son terapéuticamente aceptables como se define en esta memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar el compuesto apropiado con un ácido o base adecuado. Las sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida y básica. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, referirse a “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use”, Stah y Wermuth, Ed., (Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, 2002) y Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.
55

- Ácidos adecuados para el uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glucólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.
- Bases adecuadas para el uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen, aunque no están limitados a, bases inorgánicas, tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tal como aminas alifáticas y aromáticas, primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.
- Mientras pueda ser posible para los compuestos de la invención actual a administrarse como el compuesto químico en bruto, también es posible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan en esta memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en esta memoria, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos. La formulación apropiada es dependiente de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y como se entienden en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulado, atrapado o compresión. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse también como una forma de dosificación de liberación modificada, que incluyen liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 2002, Vol. 126).
- Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender por ejemplo de la condición y el trastorno del receptor. Las composiciones pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la invención actual o una sal, profármaco o solvato farmacéutico del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo de forma uniforme e íntima en asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.
- Las formulaciones de los compuestos descritos en esta memoria adecuados para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tal como cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo, electuario o pasta.
- Los preparados farmacéuticos que pueden usarse de forma oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden estar hechos por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse

de manera que proporcione liberación lenta o controlada del ingrediente activo en él. Todas las formulaciones para administración oral estarían en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con cargas tal como lactosa, aglutinantes tal como almidones, y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Se proporcionan núcleos de gragea con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones pueden presentarse en envases uni-dosis o multi-dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en una condición seca por congelación (liofilizada) que necesita solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes del uso. Disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles, de la clase descrita anteriormente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintético, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos pueden formularse también como un preparado de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

Los compuestos pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencional tal como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Ciertos compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse de forma tópica, que es por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en esta memoria de forma externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra de forma significativa en la corriente sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparados líquidos o semilíquidos adecuados para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación tal como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden repartirse desde un insuflador, paquetes presurizados de nebulizador u otros medios convenientes de reparto de un pulverizador de aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para repartir una cantidad medida. De forma alternativa, para la administración por inhalación o insuflado, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria,

en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o paquetes de blísteres a partir de los que el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas las que contienen una dosis efectiva, como se enumera a continuación en esta memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

5 Los compuestos pueden administrarse oralmente o por medio de inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionada en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es efectivo a dicha dosificación o como una múltiple de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

10 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de transporte para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

15 Los compuestos pueden administrarse en diversos modos, por ejemplo, oralmente, tópicamente o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será la responsabilidad del médico que atiende. El nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempos de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el trastorno preciso a tratar y la gravedad del trastorno a tratar. Además, la ruta de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

20 En el caso en donde el proceso del paciente no mejore, a la discreción del doctor la administración de los compuestos pueden administrarse de forma crónica, esto es, durante un extenso periodo de tiempo, que incluye a lo largo de la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar de otra forma o limitar los síntomas del trastorno del paciente.

25 En el caso en donde el estado del paciente mejore, a la discreción del doctor la administración de los compuestos puede darse de forma continua o suspenderse temporalmente durante una cierta longitud de tiempo (es decir, unas "vacaciones de fármaco").

Una vez que se ha dado la mejora de los procesos del paciente, una dosis de mantenimiento se administra si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, como una función de los síntomas, a un nivel al que se queda el trastorno mejorado. Los pacientes pueden, sin embargo, necesitar tratamiento intermitente en una base a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

30 Se describen en esta memoria compuestos para el uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la cinasa Janus 3 que comprende administrar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene dicho trastorno.

35 Los trastornos mediados por la cinasa Janus 3, incluyen, aunque no están limitados a, rechazo de trasplante renal, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del ojo seco, asma, rechazo al trasplante, trasplante de órgano, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, complicaciones de la diabetes, cáncer, dermatitis atópica, trastornos tiroideos autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y/o cualquier trastorno que pueda disminuirse, aliviarse o evitarse administrando un inhibidor de la cinasa Janus 3.

40 Generalmente, los métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la cinasa Janus 3 comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en esta memoria, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que afecta: (1) variación inter-individual disminuida en los niveles de plasma del compuesto o un metabolito del mismo; (2) niveles en plasma promedio aumentados del compuesto o niveles en plasma promedio disminuidos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) inhibición disminuida de, y/o metabolismo por al menos un citocromo P₄₅₀ o isoforma de monoamina oxidasa en el sujeto; (4) metabolismo disminuido por medio de al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ polimórficamente expresada en el sujeto; (5) al menos un punto final de control de trastorno y/o erradicación de trastorno mejorado significativamente estadísticamente; (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno, (7) prevención de la recurrencia, o retraso de la disminución o aparición, de parámetros alimentarios o hepáticos anormales como el beneficio clínico principal, o (8) reducción o eliminación de cambios dañinos en cualquier punto final de función hepatobiliar diagnóstica, en comparación con el correspondiente compuesto enriquecido de forma no isotópica.

55 En ciertas realizaciones, la variación inter-individual en los niveles en plasma de los compuestos como se describen en esta memoria, o metabolitos de los mismos, se disminuye; los niveles en plasma promedio del compuesto como se describen en esta memoria se aumentan; los niveles en plasma promedio de un metabolito del compuesto como se describe en esta memoria se disminuyen; inhibición de un citocromo P₄₅₀ o isoforma de monoamina oxidasa mediante un compuesto como se describe en esta memoria se disminuye; o metabolismo del compuesto como se describe en esta memoria por al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresada polimórficamente se disminuye; en más que aproximadamente 5%, más que aproximadamente 10%, más que aproximadamente 20%, más que

aproximadamente 30%, más que aproximadamente 40%, o por más de aproximadamente 50% en comparación con el correspondiente compuesto enriquecido de forma no isotópica.

Los niveles en plasma del compuesto como se describe en esta memoria, o metabolitos de los mismos, pueden medirse usando los métodos descritos por Li et al., *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950; Paniagua et al., *Therapeutic Drug Monitoring* 2005, 27(5), 608-616; Lawendy et al., *J Clin Pharmacol* 2009, 49, 423-429; y cualquier referencia enumerada en ella y cualquier modificación hecha de la misma.

Ejemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitadas a, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.

Ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitados a, MAO_A y MAO_B.

La inhibición de la isoforma de citocromo P₄₅₀ se mide por el método de Ko et al., *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000, 49, 343-351. La inhibición de la isoforma MAO_A se mide por el método de Weyler et al., *J. Biol Chem.* 1985, 260, 13199-13207. La inhibición de la isoforma MAO_B se mide por el método de Uebelhack et al., *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31, 187-192.

Ejemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ expresadas polimórficamente en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitadas a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Las actividades metabólicas de microsomas hepáticos, isoformas de citocromo P₄₅₀ e isoformas de monoamina oxidasa se miden por los métodos descritos en esta memoria.

Ejemplos de puntos finales de función hepatobiliar diagnóstica incluyen, aunque no están limitados a, alanina aminotransferasa ("ALT"), glutámico-pirúvico transaminasa en suero ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), relaciones ALT/AST, aldolasa en suero, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP" o "GGT"), leuquina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ultrasonografía hepática, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa y proteína en sangre. Los puntos finales hepatobiliares se comparan con los niveles normales expresados como se da en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, 1999. Estos ensayos se hacen marchar por laboratorios acreditados según el protocolo estándar.

Además de ser útil para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritas en esta memoria pueden ser útiles también para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Terapia de combinación

Los compuestos descritos en esta memoria también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa Janus 3. O, solo por medio de ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en esta memoria puede mejorarse por administración de un adyuvante (es decir, por si mismo el adyuvante solo puede tener mínimo beneficio terapéutico, aunque en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico total al paciente).

Dichos agentes, adyuvantes o fármacos distintos, pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad usada normalmente para ello, simultánea o secuencialmente con el compuesto como se describe en esta memoria. Cuando un compuesto como se describe en esta memoria se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos distintos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos distintos además del compuesto descrito en esta memoria, aunque no se necesiten.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más inhibidores de H⁺, K⁺ATPasa, modulador de movilidad alimentaria, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, analgésicos de anilida, agentes anti-reumáticos, glucocorticoides e inmunosupresores.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más inhibidores de H⁺, K⁺ATPasa, que incluyen, aunque no están limitado a, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol y tenatoprazol.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más moduladores de movilidad alimentaria, que incluyen, aunque no están limitados a, solabegrona, tegaserod, alosetrona, cilansetrona, domperidona, metoclopramida, itoprida, cisaprida, renzaprida, zacoprida, octreotida, naloxona, eritromicina y betanecol.

- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más agentes anti-inflamatorios no esteroideos, que incluyen, aunque no están limitados a, aceclofenac, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoracoxib, faislamina, fenbuteno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, ácido mecrofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato salicílico, sulindac, sulfiprazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.
- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más analgésicos de anilida, que incluyen, aunque no están limitados a, acetaminofeno y fenacetina.
- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más agentes anti-reumáticos que modifican la enfermedad, que incluyen, aunque no están limitados a, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, sulfasalazina, ciclofosfamida, etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab y abatacept.
- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más glucocorticoides, que incluyen, aunque no están limitados a, beclometasona, budesonida, flunisolida, betametasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida, hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona.
- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más inmunosupresores, que incluyen, aunque no están limitados a, fingolimod, ciclosporina A, azatioprina, dexometasona, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, sales de micofenolato, everolimus, basiliximab, daclizumab, globulina anti-timocito, globulina anti-linfocito y CTLA4IgG.
- Los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse también en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, aunque no están limitados a, inhibidores de reabsorción de norepinefrina (NRI) tal como atomoxetina; inhibidores de reabsorción de dopamina (DARI), tal como metilfenidato; inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRI), tal como milnacipran; sedantes, tal como diazepam; inhibidor de reabsorción de norepinefrina-dopamina (NDRI), tal como bupropiona; inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina-dopamina (SNDRI), tal como venlafaxina; inhibidores de monoamina oxidasa, tal como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de enzima que convierte a la endotelina (ECE), tal como fosforamidona; opiáceos, tal como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxano, tal como ifetrobano; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tal como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores del factor de crecimiento, tal como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios, tal como bloqueantes GPIIb/IIIa (por ejemplo, abdximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tal como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tal como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE dual), tal como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tal como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos, secuestrantes de ácido biliar, tal como questrano; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tal como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes del canal de calcio, tal como besilato de amlodipina; activadores de canal de potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta—muscarínicos, tal como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tal como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espirolactona; agentes trombolíticos, tal como activador plasminógeno de tejido (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa y complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado (APSAC); agentes anti-diabéticos, tal como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptor de mineralocorticoides, tal como espirolactona y eplerenona; secretagogos de hormona de crecimiento; inhibidores de α 2; inhibidores de fosfodiesterasa, tal como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de proteína tirosina cinasa; anti-inflamatorios; antiproliferativos, tal como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo; agentes quimioterapéuticos; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tal como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tal como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de piridina; antibióticos, tal como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tal como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tal como estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de hormona de liberación de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes interruptores de microtúbulo, tal como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulo, tal como paclitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tal como alcaloides vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; inhibidores de

5 topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; ciclosporina; esteroides, tal como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tal como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tal como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tal como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos tal como, hidroxurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tal como cisplatina, satraplatina y carboplatina.

10 Así, la presente invención puede usarse en conexión con métodos para tratar trastornos mediados por la cinasa Janus 3 en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto un cantidad de un compuesto descrito en esta memoria efectivo para reducir o evitar dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos de un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en el técnica. En un aspecto relacionado la presente invención puede usarse en conexión con composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en esta memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa Janus 3.

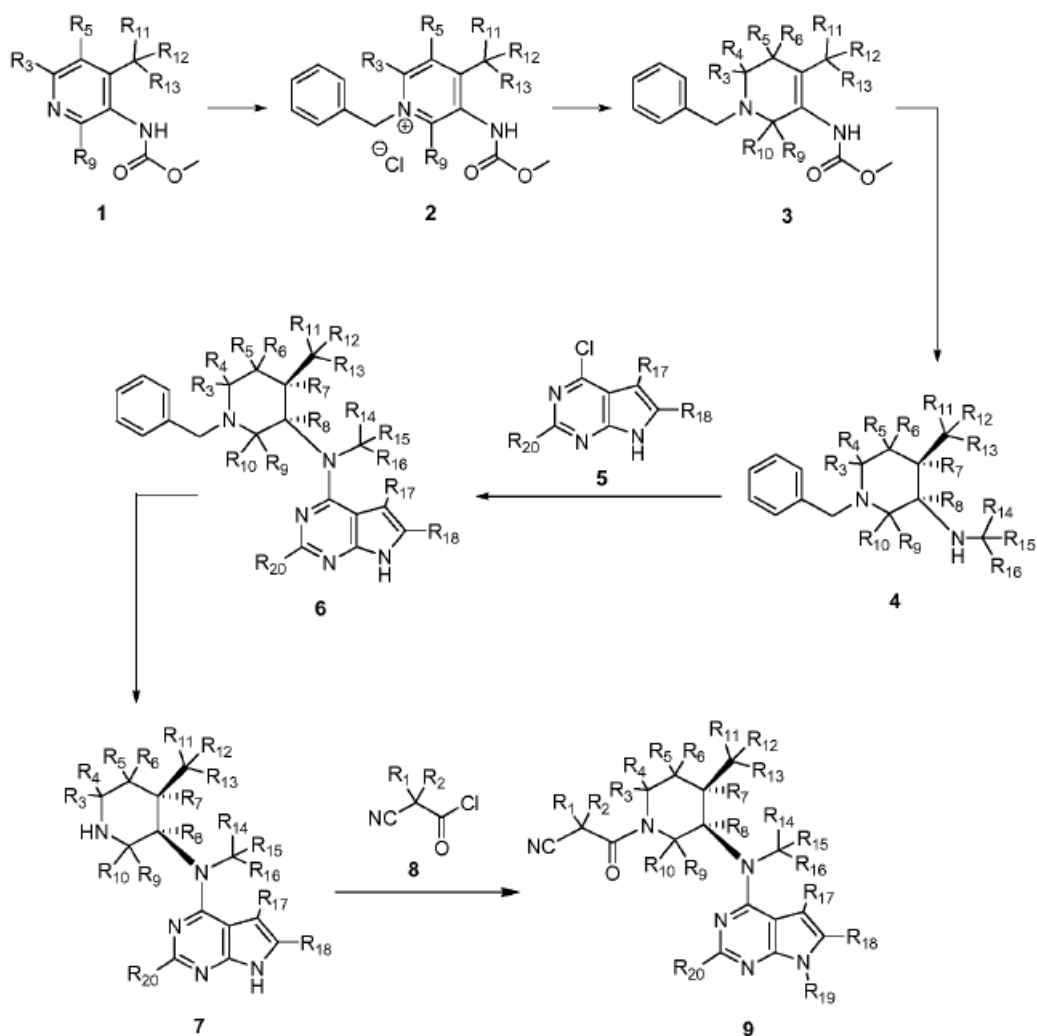
Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

15 El hidrógeno isotópico puede introducirse en un compuesto como se describe en esta memoria mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, por las que se predeterminan las velocidades de incorporación; y/o por técnicas de intercambio, en donde se determinan las velocidades de incorporación mediante condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas sintéticas, donde el tritio o deuterio se inserta directamente y específicamente mediante reactivos tritiados o deuterados de 20 contenido isotópico conocido, pueden dar alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química necesaria. Las técnicas de intercambio, por otro lado, puede dar menor incorporación de tritio o deuterio, a menudo con el isótopo distribuyéndose sobre muchos sitios en la molécula.

25 Los compuestos como se describen en esta memoria pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica y modificaciones rutinarias de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de Ejemplos en esta memoria, y/o procedimientos encontrados en Jiang et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 8012-8018, documentos US 6.627.754; WO 2003/048162; WO 2007/012953, y referencias citadas en ellos y modificaciones de rutina de los mismos. Los compuestos como se describen en esta memoria pueden prepararse también como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones rutinarias de los mismos.

30 Los siguientes esquemas pueden usarse para practicar la presente invención. Cualquier posición mostrada como hidrógeno pueden sustituirse opcionalmente con deuterio.

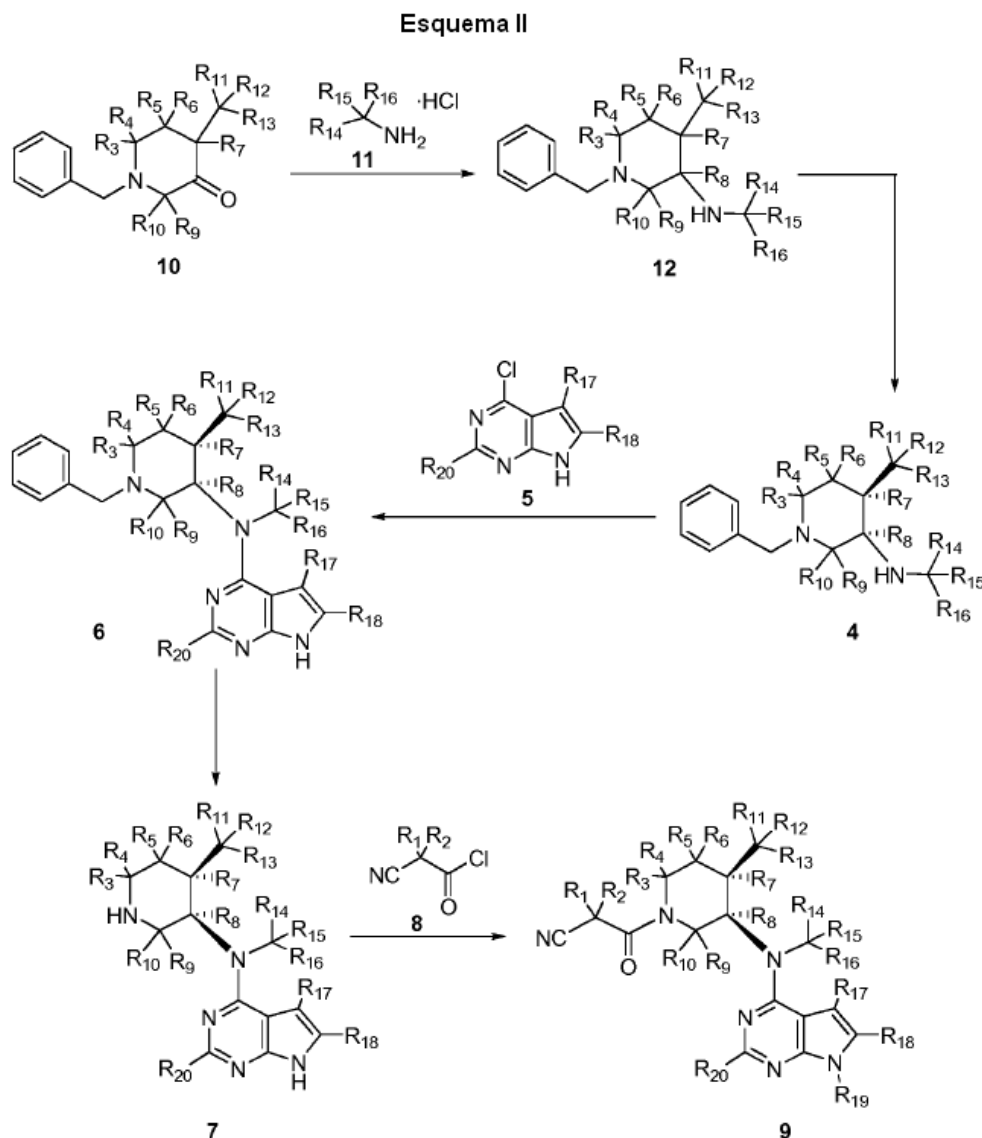
Esquema 1



El compuesto 1 se hace reaccionar con cloruro de bencilo en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 2. El compuesto 2 se hace reaccionar con un reactivo reductor apropiado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de catalizador de rodio quiral apropiado, tal como una combinación de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) y (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*t*-butilfosfina, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 4. El compuesto 4 puede cristalizarse opcionalmente con un ácido quiral apropiado, tal como ácido L-di-*p*-toluoil-tartárico, para dar pureza enantiomérica aumentada. El compuesto 4 se hace reaccionar con el compuesto 5 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 6. El compuesto 6 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como hidróxido de paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 7. El compuesto 7 se hace reaccionar con el compuesto 8, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar el compuesto 9 de la Fórmula I.

El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema I, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R_3, R_5, R_9 y $R_{11}-R_{13}$, puede usarse el compuesto 1 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R_4, R_6 y R_{10} , puede usarse borodeuteriuro sódico y d_5 -etanol. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R_7-R_8 y $R_{14}-R_{16}$, puede usarse gas deuterio. Para introducir deuterio a una o más posiciones de $R_{17}-R_{18}$ y R_{20} , puede usarse el compuesto 5 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R_1-R_2 , puede usarse el compuesto 8 con las sustituciones de deuterio correspondientes.

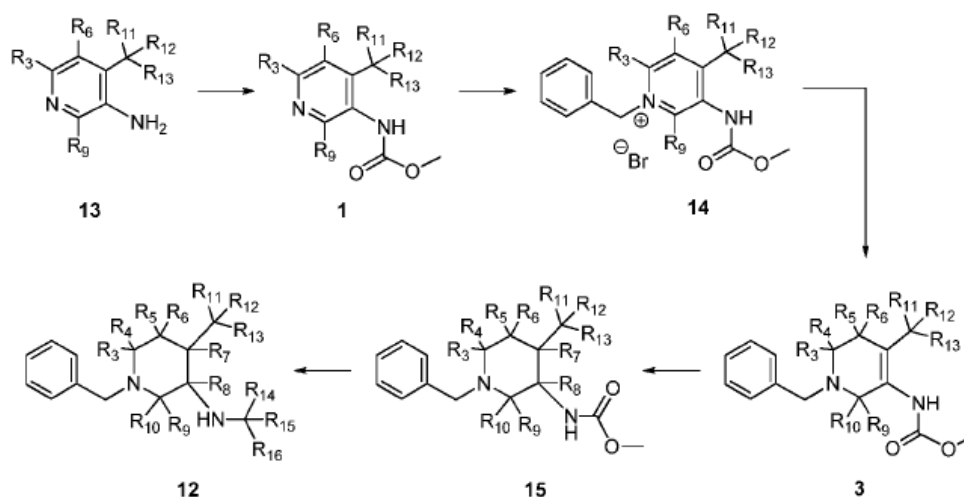
Puede incorporarse deuterio a diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tal como el N-H heterocíclico, por medio de intercambio de equilibrio protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio a R₁₉, este protón puede sustituirse con deuterio de forma selectiva o no selectiva a través del método de intercambio protón-deuterio conocido en la técnica.



- 5 El compuesto 10 se hace reaccionar con el compuesto 11, en presencia de un agente reductor apropiado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 12. El compuesto 12 se cristaliza con un ácido quiral apropiado, tal como ácido L-di-*p*-toluoltartárico, para dar el compuesto 4. El compuesto 4 se hace reaccionar con el compuesto 5, en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 6. El compuesto 6 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como hidróxido de paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 7. El compuesto 7 se hace reaccionar con el compuesto 8, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar un compuesto 9 de la Fórmula I.
- 10
- 15 El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema II, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃-R₇ y R₉-R₁₃, puede usarse el compuesto 10 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₈, puede usarse triacetoxiborodeuteriuro sódico. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₇-R₁₈ y R₂₀, pueden usarse el compuesto 5 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁-R₂, puede usarse el compuesto 8 con las sustituciones de deuterio correspondientes.
- 20

El deuterio puede incorporarse a diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tal como el N-H heterocíclico, por medio de intercambio de equilibrio protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio a R₁₉, este protón puede sustituirse con deuterio de forma selectiva o no selectiva a través del método de intercambio protón-deuterio conocido en la técnica.

Esquema III



5

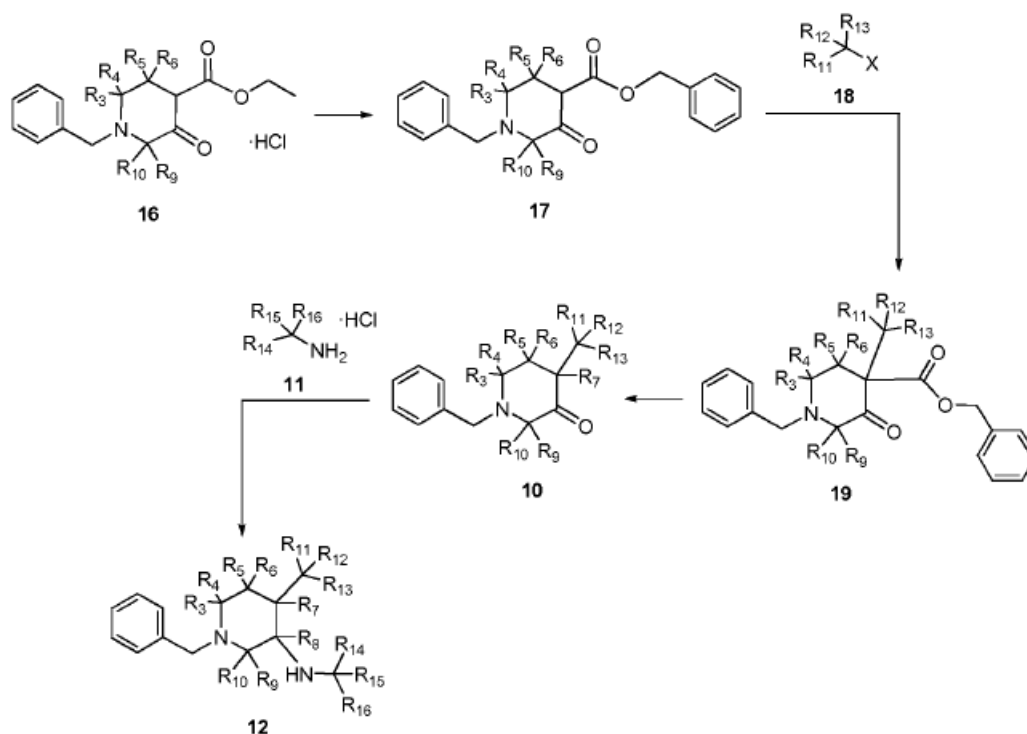
El compuesto 13 se hace reaccionar con un reactivo protector de amina apropiado, tal como carbonato de dimetilo, en presencia de una base apropiada, tal como hexametildisilazida sódica, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 1. El compuesto 1 se hace reaccionar con bromuro de bencilo en un disolvente apropiado, tal como tolueno, a temperatura elevada, para dar el compuesto 14. El compuesto 14 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como óxido de platino, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar el compuesto 15. El compuesto 15 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 12.

10

15

El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema III, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃, R₆, R₉ y R₁₁-R₁₃, puede usarse el compuesto 13 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₄-R₅ y R₁₀, puede usarse borodeuteriuro sódico. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₇-R₈, puede usarse gas deuterio y/o *d*₄-metanol.

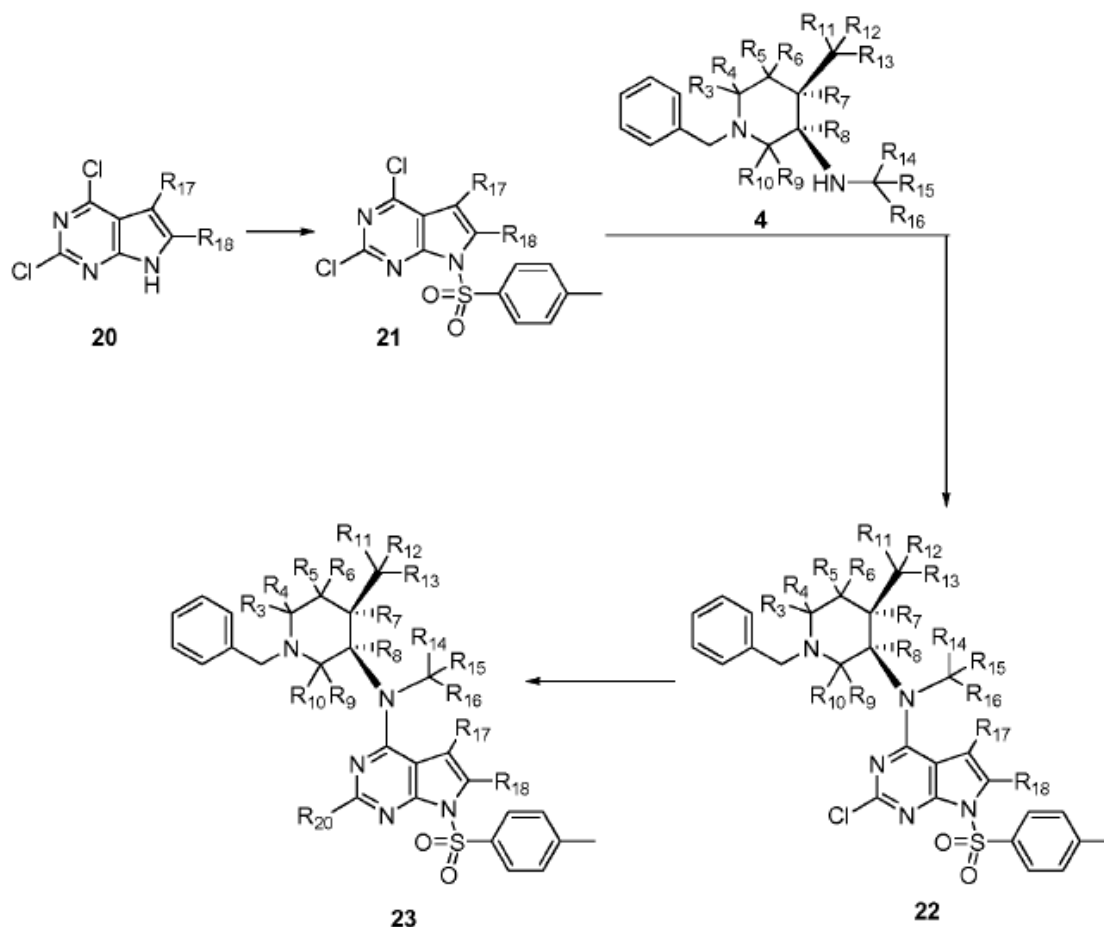
Esquema IV



El compuesto 16 se hace reaccionar con alcohol bencílico en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido toluensulfónico, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, a una temperatura elevada, para dar el compuesto 17. El compuesto 17 se hace reaccionar con el compuesto 18 (en donde X es un grupo saliente apropiado, tal como yodo), en presencia de una base apropiada, tal como *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, a temperatura elevada, para dar el compuesto 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como un gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar compuesto 10. El compuesto 10 se hace reaccionar con el compuesto 11 en presencia de una base apropiada, tal como metóxido sódico, para dar un intermedio imina que se hace reaccionar entonces con un agente reductor apropiado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar compuesto 12.

El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema IV, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃-R₆ y R₉-R₁₀, puede usarse el compuesto 16 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₁-R₁₃, puede usarse el compuesto 18 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₇, puede usarse gas deuterio y/o *d*₄-metanol. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₄-R₁₆, puede usarse el compuesto 11 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₈, puede usarse triacetoxiborodeuterio sódico.

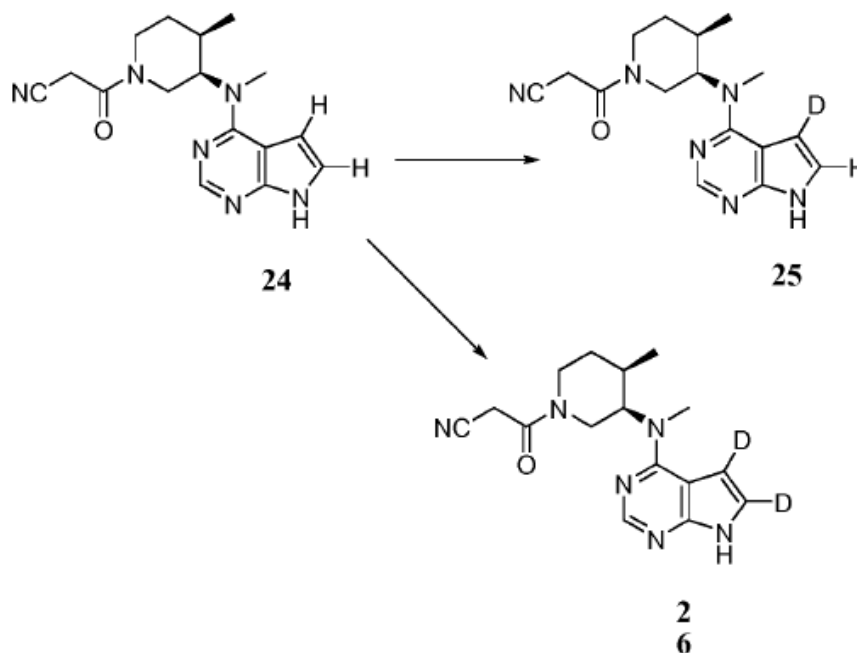
Esquema V



El compuesto 20 se hace reaccionar con cloruro de toluensulfonilo en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de acetona y agua, para dar el compuesto 21. El compuesto 21 se hace reaccionar con el compuesto 4 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de tetrahidrofurano y agua, para dar el compuesto 22. El compuesto 22 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono, en presencia de una base apropiada, tal como óxido de magnesio, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 23.

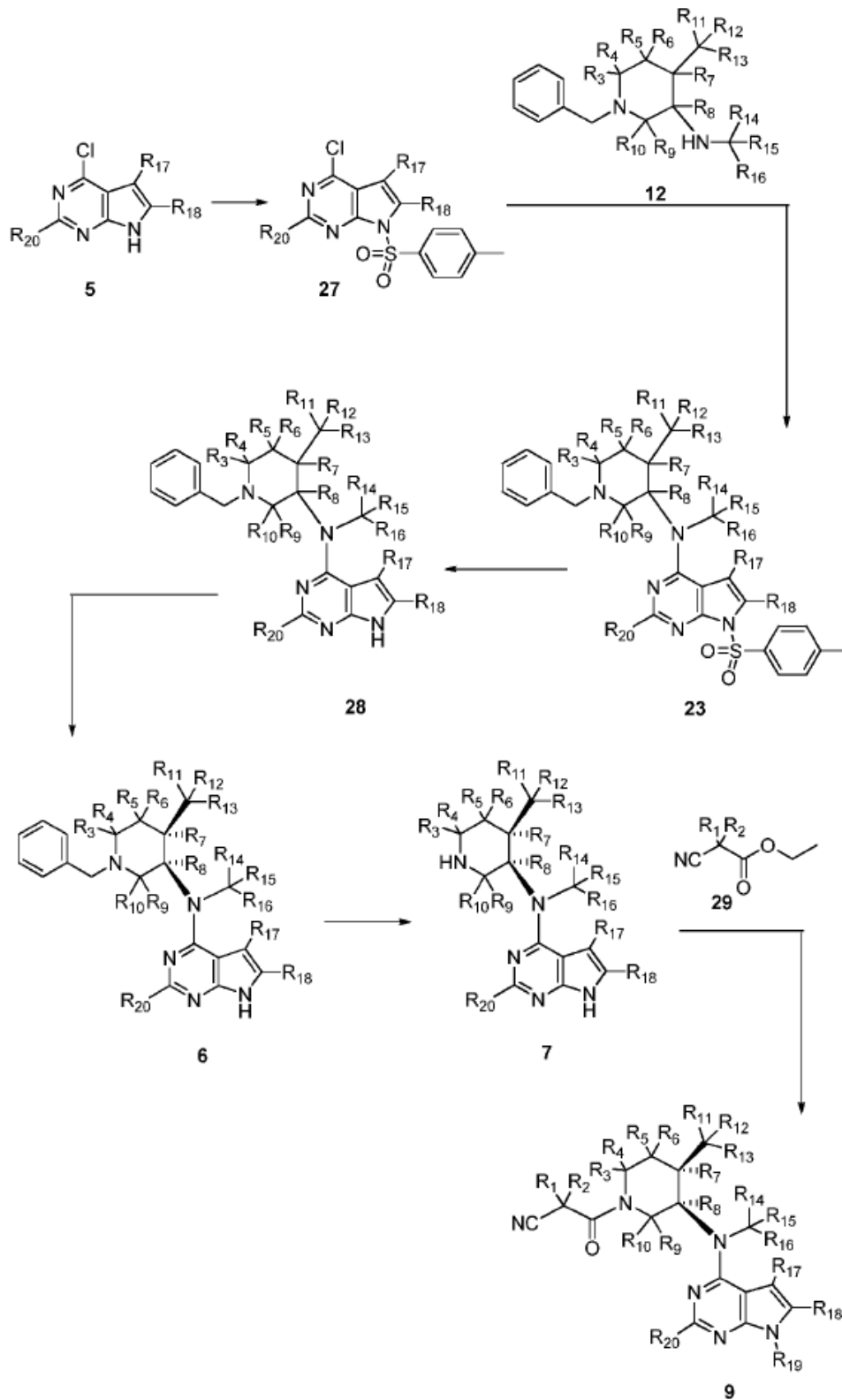
Puede incorporarse deuterio a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema V, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₇-R₁₈, puede usarse compuesto 20 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃-R₁₆, puede usarse compuesto 4 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₂₀ puede usarse gas deuterio y/u óxido de deuterio.

Esquema VI



El compuesto 24 se hace reaccionar con d_4 -metanol y d_3 -metóxido sódico a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 16 horas para dar compuesto 25. El compuesto 24 se hace reaccionar con d_4 -metanol y d_3 -metóxido sódico a aproximadamente 160°C durante aproximadamente 16 horas para dar compuesto 26.

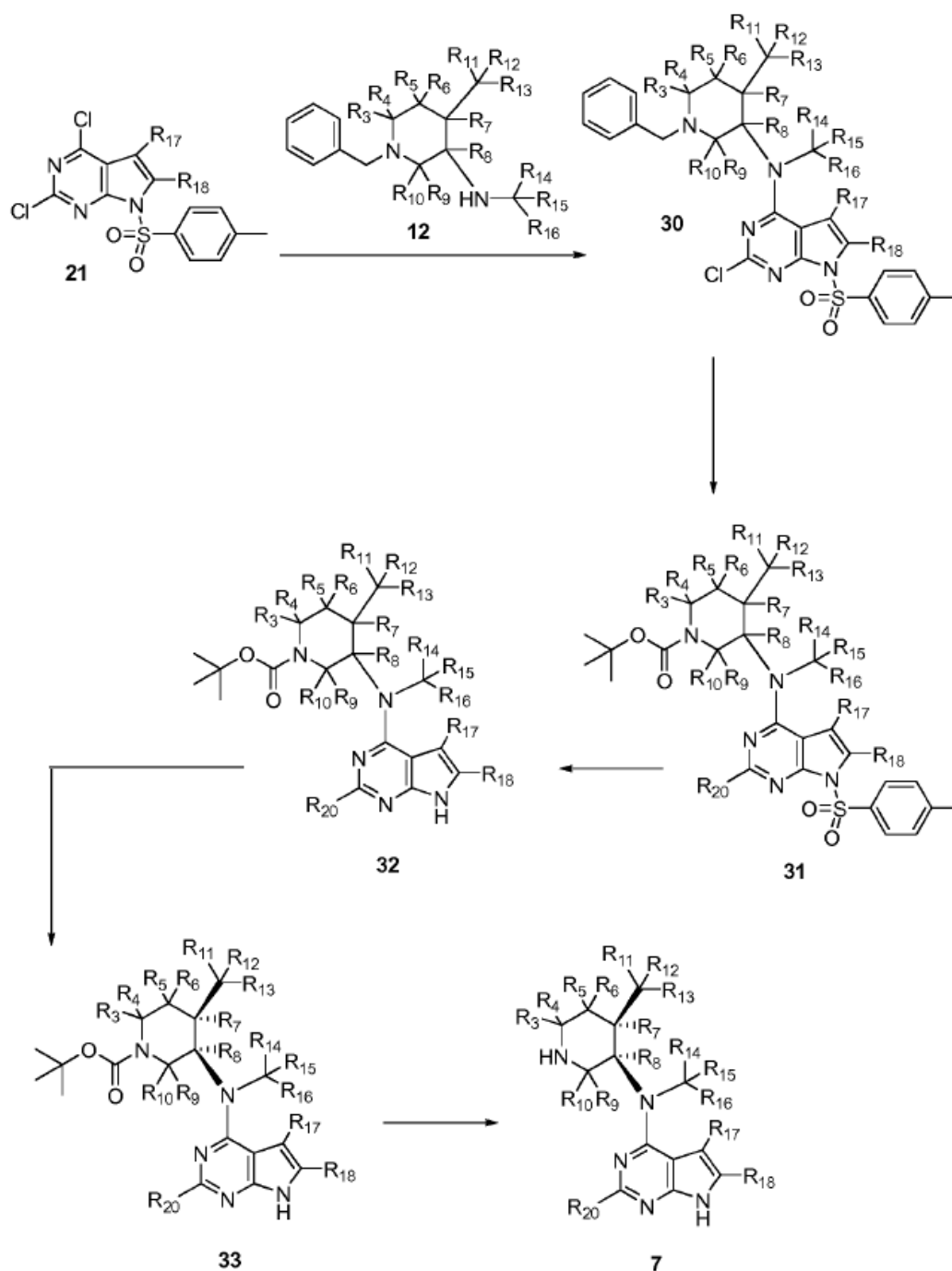
Esquema VII



El compuesto 5 se hace reaccionar con cloruro de toluensulfonilo en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de acetona y agua, para dar el compuesto 27. El compuesto 27 se hace reaccionar con el compuesto 12 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de tetrahidrofurano y agua, para dar compuesto 23. El compuesto 23 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en

- un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 28. El compuesto 28 se resuelve usando cromatografía quiral, con una columna apropiada, tal como Chiralpak IA, usando un eluyente apropiado, tal como hexano (que contiene 0,1% de trietilamina)/isopropanol, para dar el compuesto 6. El compuesto 6 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de isopropanol y agua, para dar el compuesto 7. El compuesto 7 se hace reaccionar con el compuesto 29 en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 9.
- 5
- 10 Puede incorporarse deuterio a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema VII, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R_{17} - R_{18} y R_{20} , puede usarse el compuesto 5 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R_3 - R_{16} , puede usarse compuesto 12 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R_1 - R_2 , puede usarse compuesto 29 con las sustituciones de deuterio correspondientes.
- 15 Puede incorporarse deuterio a diversas posiciones que tienen protón intercambiable, tal como el N-H heterocíclico, por medio de intercambio de equilibrio protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio a R_{19} , este protón puede sustituirse con deuterio de forma selectiva o no selectiva a través de un método de intercambio protón-deuterio conocido en la técnica.

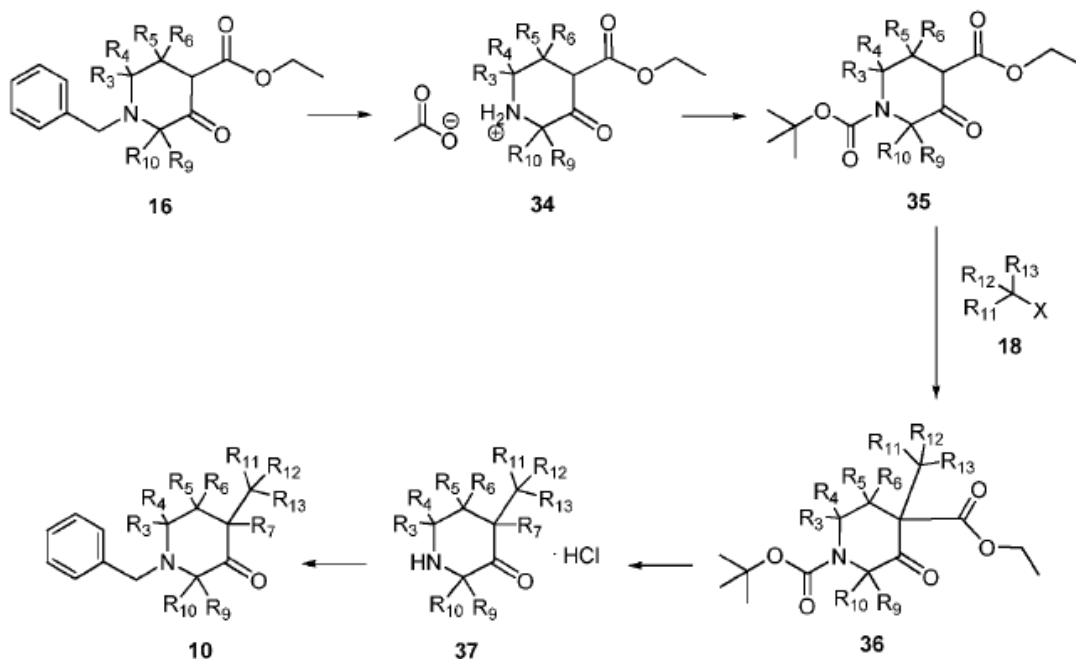
Esquema VIII



El compuesto 21 se hace reaccionar con compuesto 12 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de tetrahidrofurano y agua, para dar compuesto 30. El compuesto 30 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como hidróxido de paladio en carbono, en presencia de un agente protector apropiado, tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de metanol y agua, para dar el compuesto 31. El compuesto 31 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 32. El compuesto 32 se resuelve usando cromatografía quiral, con una columna apropiada, tal como Chiralpak IA, usando un eluyente apropiado, tal como hexano (que contiene 0,1% de trietilamina)/isopropanol, para dar el compuesto 33. El compuesto 33 se hace reaccionar con un ácido apropiado, tal como cloruro de hidrógeno, en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano, para dar el compuesto 7.

5 Puede incorporarse deuterio a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema VIII, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₇-R₁₈, puede usarse compuesto 21 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃-R₁₆, puede usarse compuesto 12 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₂₀, puede usarse gas deuterio y/o d₄-metanol.

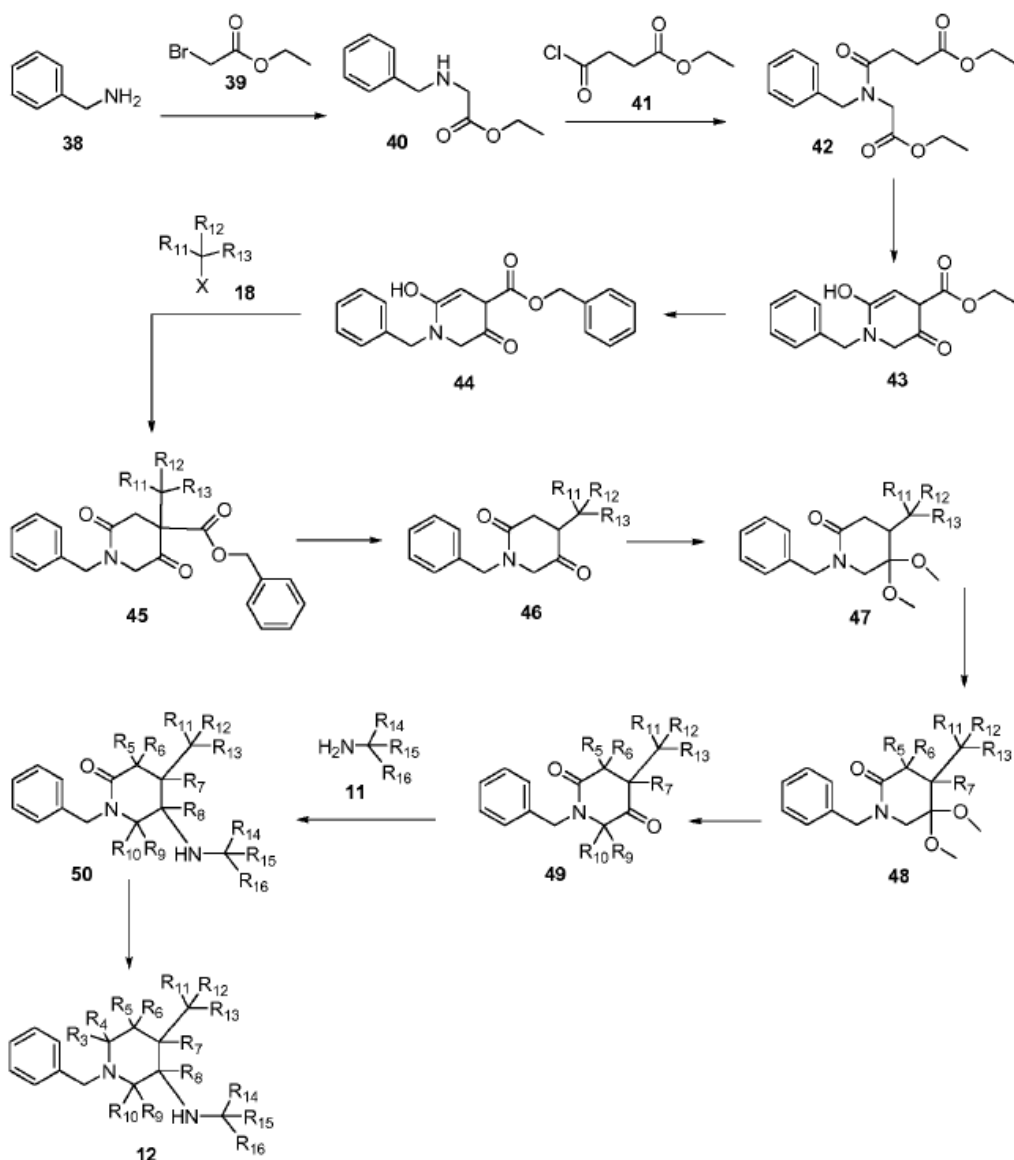
Esquema IX



10 El compuesto 16 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno y un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar compuesto 34. El compuesto 34 se hace reaccionar con un agente protector apropiado, tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 35. El compuesto 35 se hace reaccionar con compuesto 18 (en donde X es un grupo saliente apropiado, tal como yodo), en presencia de una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, a temperatura elevada, para dar compuesto 36. El compuesto 36 se hace reaccionar con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar compuesto 37. El compuesto 37 se hace reaccionar con un agente protector apropiado, tal como bromuro de bencilo, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, para dar compuesto 10.

20 Puede incorporarse deuterio a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema IX, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₃-R₆ y R₉-R₁₀, puede usarse compuesto 16 con las sustancias de deuterio correspondiente. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₁-R₁₃, puede usarse compuesto 18 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₇, puede usarse cloruro de deuterio y/u óxido de deuterio.

Esquema X



El compuesto 38 se hace reaccionar con compuesto 39 en presencia de una base apropiada, tal como diisopropiletilamina, para dar compuesto 40. El compuesto 40 se hace reaccionar con compuesto 41 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y tetrahidrofurano, para dar el compuesto 42. El compuesto 42 se hacer reaccionar con una base apropiada, tal como etóxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de etanol y 1,4-dioxano, para dar el compuesto 43. El compuesto 43 se hace reaccionar con alcohol bencílico a temperatura elevada para dar el compuesto 44. El compuesto 44 se hace reaccionar con compuesto 18 (en donde X es un grupo saliente apropiado, tal como yodo), en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como acetona, a temperatura elevada, para dar compuesto 45. El compuesto 45 se hacer reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como hidrógeno y un catalizador apropiado, tal como paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo, para dar el compuesto 46. El compuesto 46 se hace reaccionar con un agente deshidratante apropiado, tal como ortoformiato de trimetilo, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido toluensulfónico, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar el compuesto 47. El compuesto 47 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y metanol, para dar compuesto 48. El compuesto 48 se hace reaccionar con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 49. El compuesto 49 se hacer reaccionar con compuesto 11 en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, y un agente reductor apropiado, tal como triacetoxiborohidruro, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano,

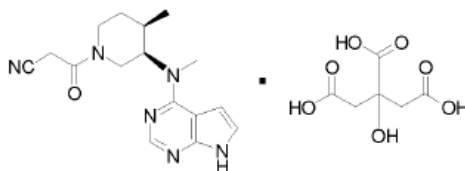
para dar compuesto 50. El compuesto 50 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar compuesto 12.

5 Puede incorporarse deuterio a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema X, usando intermediarios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₁-R₁₃, puede usarse el compuesto 18 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio a R₅-R₇, puede usarse d₁-hidróxido sódico, óxido de deuterio, y/o d₄-metanol. Para introducir deuterio a R₉-R₁₀, puede usarse cloruro de deuterio y/u óxido de deuterio. Para introducir deuterio a R₈, puede usarse triacetoxiborodeuteriuro sódico. Para introducir deuterio a R₃-R₄, puede usarse deuteriuro de litio y aluminio. Para introducir deuterio a una o más posiciones de R₁₄-R₁₆, puede usarse compuesto 18 con las sustituciones de deuterio correspondientes.

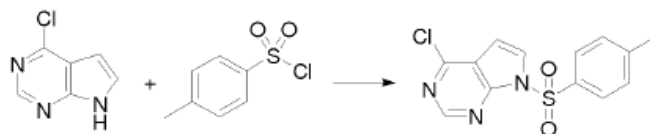
10 La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos siguientes. Todos los nombres IUPAC se generaron usando CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

Ejemplo 1

15 Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de CP-690550)



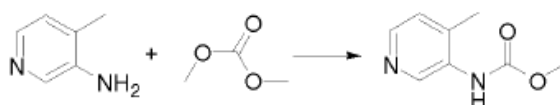
Etapa 1



20 4-Cloro-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina: A aproximadamente 0°C, se añadió hidróxido sódico (2 moles/L en agua, 8 mL, 1,20 equiv.) a una disolución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,7 g, 13,9 mmoles, 1,10 equiv.) y 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2 g, 12,8 mmoles, 1,00 equiv.) en acetona (20 mL). La disolución resultante se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 6 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua para dar el producto del título como un sólido blanco (4,0 g; rendimiento = 97%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). LC-MS: *m/z* = 308/310 (M+H)⁺.

25

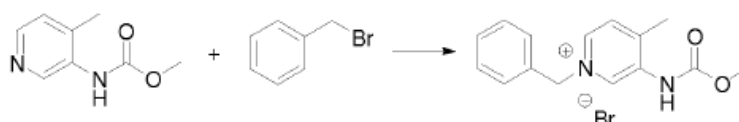
Etapa 2



30 4-Metilpiridin-3-ilcarbamato de metilo: A aproximadamente 0°C, se añadió *tert*-butóxido de potasio (47 g, 420 mmoles, 3,00 equiv.) en varias cargas a una disolución de 4-metilpiridin-3-amina (15 g, 139 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (400 mL). Después de agitar la disolución durante aproximadamente 30 minutos, se añadió entonces carbonato de dimetilo (18,8 g, 209 mmoles, 1,50 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y después se añadió agua (100 mL). Después de trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL), el producto en bruto se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el producto del título como un sólido amarillo claro (17 g; rendimiento = 74%). LC-MS: *m/z* = 167 (M+H)⁺.

35

Etapa 3



5 Bromuro de 1-bencil-3-metoxicarbonilamino-4-metil-piridinio: Se añadió 1-(bromometil)benceno (19 g, 111 mmoles, 1,10 equiv.) a una disolución de 4-metilpiridin-3-ilcarbamato de metilo (17 g, 102 mmoles, 1,00 equiv.) en tolueno (500 mL). La disolución se agitó a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con tolueno para proporcionar el producto del título como un sólido marrón claro (35 g; rendimiento = 97%).

Etapa 4



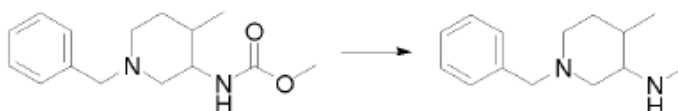
10 1-Bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilcarbamato de metilo: Se añadió borohidruro sódico (4,4 g, 116 mmoles, 1,20 equiv.) en varias cargas a una disolución de bromuro de 1-bencil-3-metoxicarbonilamino-4-metil-piridinio (35 g, 104 mmoles, 1,00 equiv.) en metanol (300 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y entonces se añadió agua (200 mL). Después de concentrar la mezcla *al vacío*, el trabajo extractivo estándar con éter (3 x 200 mL) dio un residuo en bruto que se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (20:1)) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (18 g; rendimiento = 66%). LC-MS: $m/z = 261$ (M+H)⁺.

15 Etapa 5



20 1-Bencil-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de metilo: Se añadió óxido de platino (1,0 g, 4,41 mmoles, 0,11 equiv.) a una disolución de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilcarbamato de metilo (10 g, 38,46 mmoles, 1,00 equiv.) en metanol (200 mL). Después de introducir gas hidrógeno, la mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 horas y después se filtró. El filtrado resultante se concentró para dar un residuo en bruto que se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/petróleo (1:2)) para proporcionar el producto del título un sólido amarillo (7 g; rendimiento = 66%). LC-MS: $m/z = 263$ (M+H)⁺.

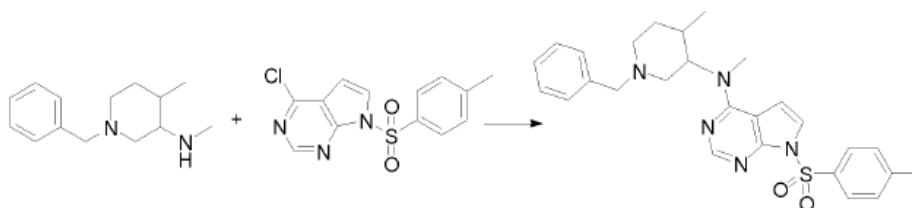
Etapa 6



25 (1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina: A aproximadamente 0°C, se añadió hidruro de litio y aluminio (3,6 g, 92,8 mmoles, 5,00 equiv.) en varias cargas a una disolución de 1-bencil-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de metilo (5,0 g, 18,1 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 mL). La disolución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y después se añadió agua (10 mL). La mezcla se filtró, y el filtrado resultante se concentró *al vacío* para dar un residuo en bruto que se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (20:1)) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (3,0 g; rendimiento = 72%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,38 (m, 5H), 3,58 (d, $J = 13,2$, Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,60-2,82 (m, 2H), 2,46 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02-2,22 (m, 2H), 2,64-2,84 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS: $m/z = 219$ (M+H)⁺.

30

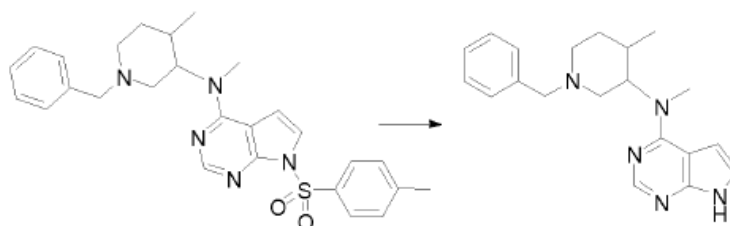
Etapa 7



35 N-(1-Bencil-4-metilpiperidin-3-il)-N-metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina: Se añadieron 4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2 g, 6,37 mmoles, 2,00 equiv.) y carbonato de potasio (2,7 g, 19,4 mmoles, 6,00 equiv.) a una disolución de (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metilamina (700 mg, 2,89 mmoles, 1,00 equiv.) en agua (30 mL). La

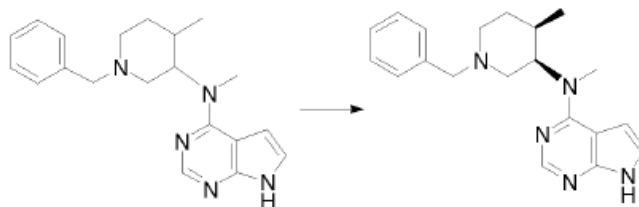
disolución se agitó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 100 mL), el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/petróleo (1:1)) para dar el producto del título como un sólido amarillo claro (1,5 g; rendimiento = 96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 7H), 6,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,40-3,65 (m, 5H), 2,70-2,92 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23-2,42 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* = 490 (M+H)⁺.

Etapa 8



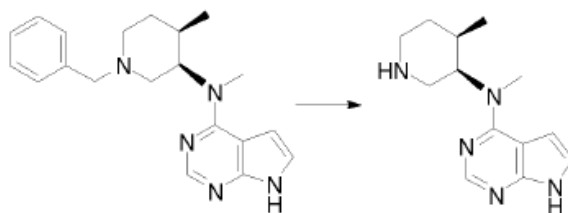
10 *N*-(1-Bencil-4-metilpiperidin-3-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Una mezcla de hidróxido sódico al 50% (10 mL) y *N*-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-*N*-metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (400 mg, 0,80 mmoles, 1,00 equiv.) se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (4 x 10 mL), el residuo en bruto se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (10:1)) para dar el producto del título como un sólido amarillo (0,25 g; rendimiento = 88%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 11,35 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48-3,65 (m, 2H), 2,85-2,98 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 1H), 1,60-1,92 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* = 336 (M+H)⁺.

Etapa 9



20 *N*-((3*R*,4*R*)-1-Bencil-4-metilpiperidin-3-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: El enantiómero *N*-((3*R*,4*R*)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (4,5 g) se aisló por resolución quiral usando HPLC preparativo quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 0,46 x 25 cm; fase móvil: hexano (en 0,1% de trietilamina); isopropanol (90:10); Detector: UV 254 nm. Tiempo de retención del enantiómero deseado: 11,72 minutos, tiempo de retención del enantiómero indeseado: 7,88 minutos. % de ee >99,8%. El producto del título se aisló a sólido amarillo (1,8 g; rendimiento = 40%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 11,35 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48-3,65 (m, 2H), 2,85-2,98 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 1H), 1,60-1,92 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* = 336 (M+H)⁺.

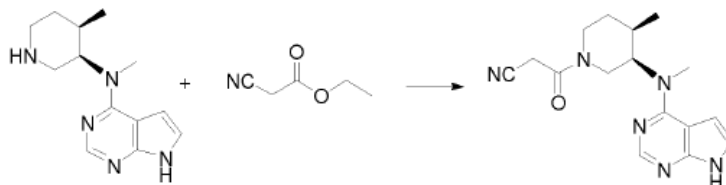
30 Etapa 10



35 *N*-Metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Se añadieron hidróxido de paladio en carbono (50 mg) y ácido acético (44 mg, 0,72 mmoles, 1,00 equiv.) a una disolución de *N*-((3*R*,4*R*)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-*N*-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (250 mg, 0,67 mmoles, 1,00 equiv.) en isopropanol/agua (10 mL/2 mL). Después de introducirse el gas hidrógeno, la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 16 horas. Después de filtrar la mezcla, el valor de pH del filtrado se ajustó a 8 añadiendo hidróxido sódico. El trabajo extractivo estándar con diclorometano (3 x 20 mL) proporcionó el producto del título

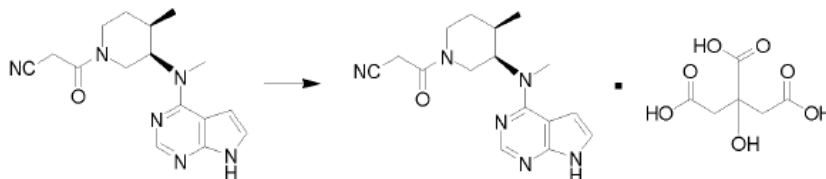
como un sólido de color crudo (140 mg; rendimiento = 81%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,60 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,88-4,98 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 3H), 2,45-2,58 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: $m/z = 246$ (M+H) $^+$.

Etapa 11



5 3-((3R,4R)-4-Metil-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (CP-690550): Se añadieron 2-cianoacetato de etilo (140 mg, 1,23 mmoles, 6,00 equiv.) y trietilamina (40 mg, 0,39 mmoles, 2,00 equiv.) a una disolución de N-metil-N-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina 12 (50 mg, 0,19 mmoles, 1,00 equiv.) en tolueno (10 mL). La disolución resultante se agitó a aproximadamente 110°C durante
10 aproximadamente 16 horas y después se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol (50:1)) para dar el producto del título como un sólido amarillo claro (33 mg; rendimiento = 52%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 3,80-4,00 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 5H), 2,40-2,55 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,05-1,20 (m, 3H). LC-MS: $m/z = 313$ (M+H) $^+$.

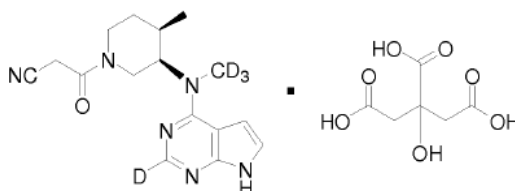
15 Etapa 12



20 Sal monocitrato de 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de CP-690550): Se añadió ácido cítrico (20 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv.) a una disolución de 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (33 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv.) en agua/metanol (5/0,5 mL). La disolución resultante se agitó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó entonces usando un secador por criocongelación para dar el compuesto del título como un sólido de color crudo (40 mg; rendimiento = 76%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,15 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 3,85-4,08 (m, 4H), 3,58-3,80 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H), 2,92 (Abq, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,80 (Abq, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,40-2,60 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 1H), 1,05-1,20 (m, 3H). LC-MS: $m/z = 313$ (MH-C₆H₈O₇) $^+$.

Ejemplo 2

Sal monocitrato de 3-((3R,4R)-4-metil-3-(d₃-metil(2-d₁-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal d₄-citrato de CP-690550)



30 Etapa 1



4-Cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina: Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,7 g, 19,32 mmoles, 1,20 equiv.) a una disolución de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina 1 (3 g, 16,1 mmoles, 1,00 equiv.) en acetona

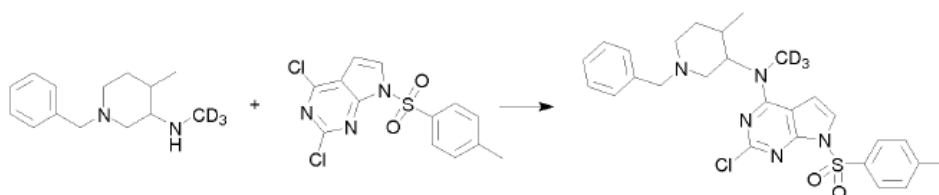
(20 mL). A aproximadamente 0°C, se añadió en gotas una disolución acuosa de hidróxido sódico (2 moles/L, 12 mL) a la disolución. La disolución se agitó entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua para dar el producto del título como un sólido blanco (5,2 g; rendimiento = 95%). LC-MS: $m/z = 342$ (M+H)⁺.

5 Etapa 2



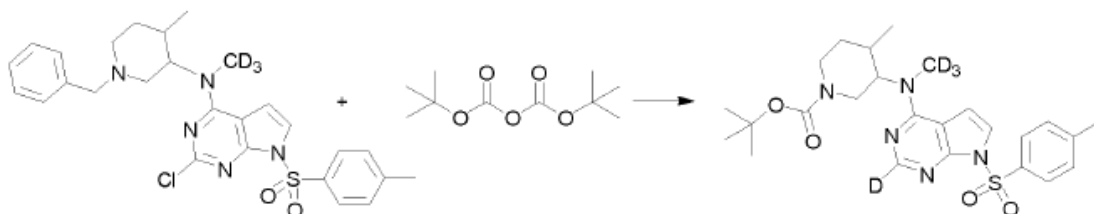
(1-Bencil-4-metil-piperidin-3-il)- d_3 -metil-amina: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 6 se continuó pero sustituyendo deuterio de litio y aluminio por hidruro de litio y aluminio. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (3,0 g; rendimiento = 72%). LC-MS: $m/z = 222$ (M+H)⁺.

10 Etapa 3



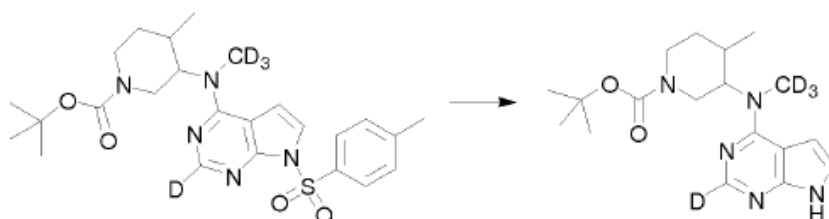
15 N -(1-Bencil-4-metilpiperidin-3-il)-2-cloro- N - d_3 -metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-amina: Una mezcla de (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)- d_3 -metil-amina (700 mg, 2,89 mmoles, 1,00 equiv.), 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina (2 g, 5,78 mmoles, 2,00 equiv.) y carbonato de potasio (2,7 g, 19,4 mmoles, 6,00 equiv.) en tetrahidrofurano/agua (1:1) (60 mL) se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 16 horas, y después el disolvente se eliminó *al vacío*. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL), el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto del título como un sólido amarillo claro (1,5 g; rendimiento = 96%). LC-MS: $m/z = 527$ (M+H)⁺.

Etapa 4



20 4-Metil-3-(d_3 -metil(2- d_7 -7-tosil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Bajo una atmósfera de gas deuterio, una disolución de N -(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-2-cloro- N - d_3 -metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidin-4-amina (400 mg, 0,80 mmoles, 1,00 equiv.), dicarbonato de di-*tert*-butilo (348 mg, 1,6 mmoles) e hidróxido de paladio en carbono (1,00 equiv.; pre-tratado con óxido de deuterio durante tres ciclos) en d_4 -metanol/óxido de deuterio (1:3) (30 mL) se calentó a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 16 horas. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título como un sólido (300 mg; rendimiento = 78,5%). LC-MS: $m/z = 504$ (M+H)⁺.

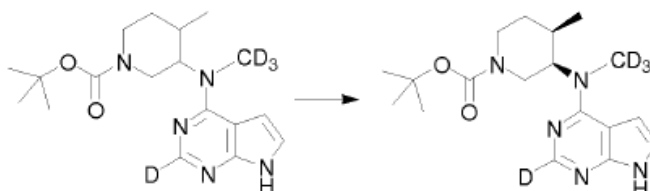
Etapa 5



30

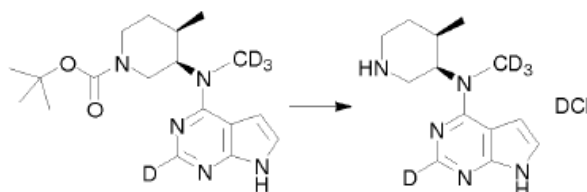
- 5 *Terc*-butiléster de ácido 4-metil-3-[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico: Una disolución de 4-metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7-tosil-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) en d_1 -hidróxido sódico al 30% (60 mL) se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2 horas. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL), el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto del título como un sólido espumoso (190 mg; rendimiento = 90%). LC-MS: m/z = 350 (M+H)⁺.

Etapa 6



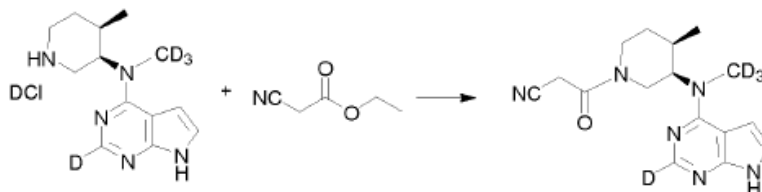
- 10 *Terc*-butiléster de ácido 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina)-1-carboxílico: El enantiómero de *terc*-butiléster de ácido 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina)-1-carboxílico se aisló a partir de *terc*-butiléster de ácido 4-metil-3-[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico (4,5 g) por resolución quiral usando HPLC preparativo quiral con las siguientes condiciones: columna, Chiralpak IA, 0,46 x 15 cm; fase móvil: (hexano:alcohol isopropílico (90:10)); detector: UV 254 nm. Tiempo de retención del enantiómero deseado: 7,19 minutos, tiempo de retención de enantiómero indeseado: 9,11 minutos. % de ee >99,8%. El producto del título se aisló como un sólido amarillo (1,5 g; rendimiento = 35%). LC-MS: m/z = 527 (M+H)⁺.

Etapa 7



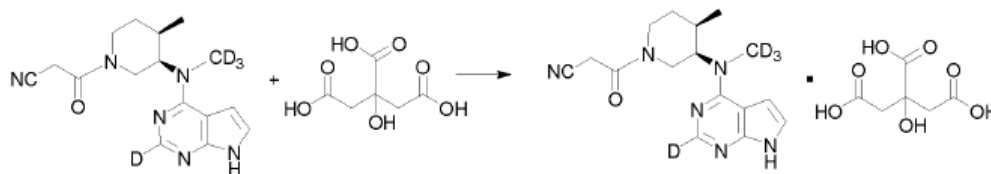
- 20 Deuterocloruro de *N*- d_3 -metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-2- d_1 -pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina: Una disolución de *terc*-butiléster de ácido 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina)-1-carboxílico (190 mg) en cloruro de deuterio 5*N*/dioxano (0,5 mL/3 mL) se agitó a 25°C durante aproximadamente 16 horas. La disolución se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS: m/z = 250 (M+H)⁺.

Etapa 8



- 25 3-((3*R*,4*R*)-4-Metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (CP-690550): El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 11 se siguió, pero sustituyendo deuterocloruro de *N*- d_3 -metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina por *N*-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (33 mg; rendimiento 52%).
- 30 LC-MS: m/z = 317 (M+H)⁺.

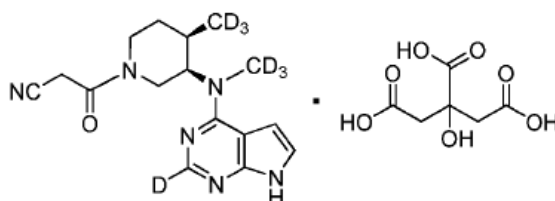
Etapa 9



Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de *d*₄-CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 12 pero sustituyendo 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo por 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo. El producto del título se aisló como un sólido blanco (40 mg; rendimiento = 76%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 3,85-4,08 (m, 4H), 3,48-3,75 (m, 2H), 2,94 (Abq, *J* = 15,9 Hz, 2H), 2,81 (Abq, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,48-2,61 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* = 317 (MH-C₆H₈O₇)⁺.

Ejemplo 3

Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de *d*₇-CP-690550)

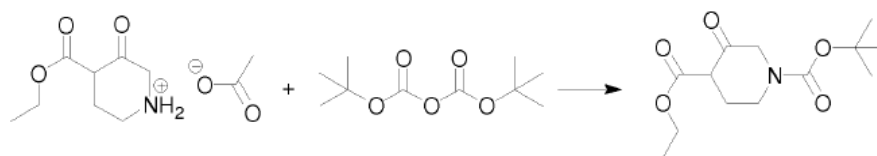


15 Etapa 1



Sal acética de 3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo: Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de 1-bencil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo (20 g, 16,1 mmoles, 1,00 equiv.), paladio en carbono al 10%, ácido acético (10 mL), y metanol (100 mL) se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó para dar el producto del título como una sal acética (16 g; rendimiento = 85%). LC-MS: *m/z* = 172 (M+H)⁺.

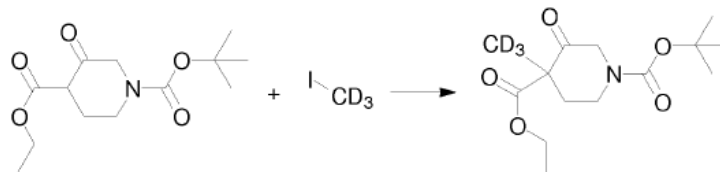
Etapa 2



4-Metilpiridin-3-ilcarbamato de metilo: Una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,66 g, 26 mmoles), carbonato de potasio (12 g, 86,4 mmoles) y agua (100 mL) se añadió a una disolución de sal acética de 3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo (15 g, 21,6 mmoles) en tetrahidrofurano (400 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de eliminar el disolvente *al vacío*, el trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL) proporcionó el producto del título como un sólido blanco pálido (14 g; rendimiento = 80%). LC-MS: *m/z* = 172/272 (M+H)⁺.

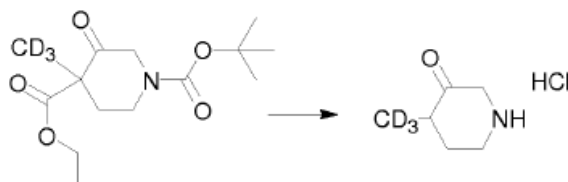
30

Etapa 3



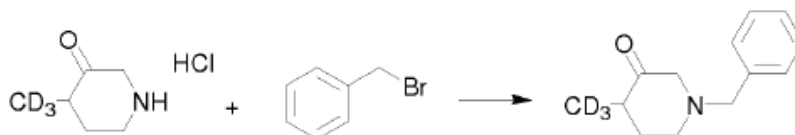
5 4- d_3 -Metil-3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo: Se añadió hidruro sódico al 70% (3,54 g, 103 mmoles) en varias porciones a una disolución de 4-etil-3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (14 g, 51,6 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (300 mL). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadir yodometano (15 g, 103 mmoles), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se vertió en hielo. El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 100 mL) dio un residuo en bruto que se purificó después por cromatografía en columna para dar el producto del título como un sólido (7,4 g; rendimiento = 50%). LC-MS: $m/z = 289$ (M+H)⁺.

Etapa 4



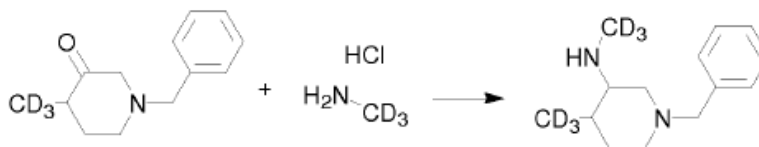
15 Hidrocloruro de 4- d_3 -metilpiperidin-3-ona: Se añadió cloruro de hidrógeno al 37% (30 mL) a 4- d_3 -metil-3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo-4-etilo (7 g, 25,6 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas, y después el disolvente se eliminó por evaporación *al vacío*. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: $m/z = 117/125$ (M+H)⁺.

Etapa 5



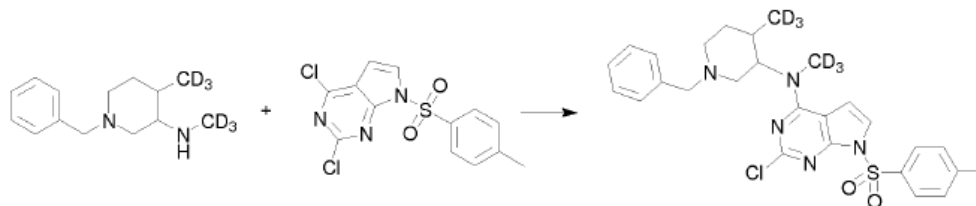
20 1-Bencil-4- d_3 -metilpiperidin-3-ona: Se añadió en gotas (bromometil)benceno (2,23 g, 10,5 mmoles) a una disolución de hidrocloreto de 4- d_3 -metilpiperidin-3-ona (1,2 g, 10,3 mmoles, 1,00 equiv.) y trietilamina (2,1 g, 20,6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después se evaporó el disolvente *al vacío*. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto del título como un sólido (1,7 g; rendimiento = 80%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,21-7,39 (m, 5H), 3,5 (s, 2H), 3,23 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,45 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 341H). LC-MS: $m/z = 207/225$ (M+H)⁺.

Etapa 6



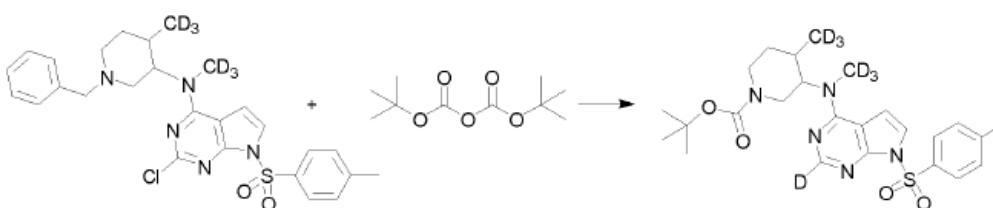
30 (1-Bencil-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)- d_3 -metilamina: A aproximadamente 0°C, se añadió metóxido sódico (3,2 g, 38,2 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de d_3 -metilamina (1,4 g, 19,4 mmoles), 1-bencil-4- d_3 -metilpiperidin-3-ona (2 g, 9,7 mmoles) y tetrahidrofurano (60 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,5 g, 40 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas, y después se añadió hidróxido sódico al 5% (50 mL). Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el producto del título (2,2 g; rendimiento = 50%). LC-MS: $m/z = 225$ (M+H)⁺.

Etapa 7



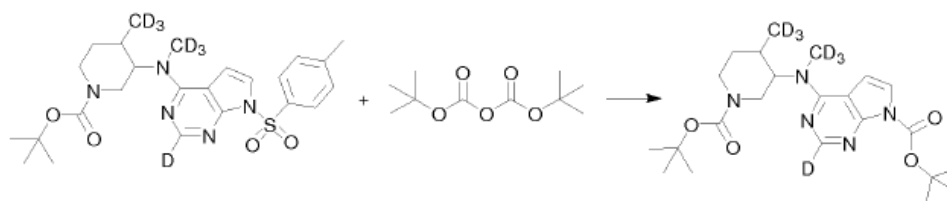
5 *N*-(1-Bencil-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: El procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 3 se continuó pero sustituyendo (1-bencil-4- d_3 -metil-piperidin-3-il)- d_3 -metilamina por (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)- d_3 -metilamina. El producto del título se aisló un sólido amarillo claro (1,4 g; rendimiento = 90%). LC-MS: m/z = 530 (M+H)⁺.

Etapa 8



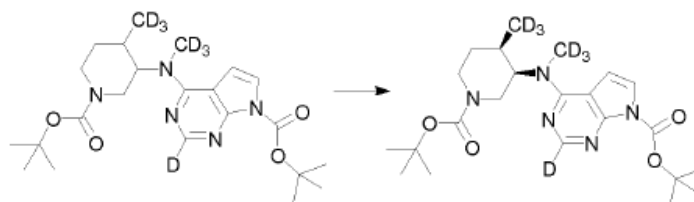
10 4- d_3 -metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7-tosil-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: El procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4 se continuó pero sustituyendo *N*-(1-bencil-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina por *N*-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido (270 mg, rendimiento = 70%). LC-MS: m/z = 507 (M+H)⁺.

Etapa 9



15 4-((1-*terc*-butoxicarbonil)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)- d_3 -metilamino)-2- d_1 -7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de 4- d_3 -metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7-tosil-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,4 mmoles) y d_1 -hidróxido sódico al 30% (60 mL) se calentó a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (170 mg, 0,8 mmoles) y tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después el disolvente se eliminó *al vacío*. Después del trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/petróleo (1:5)) para dar el producto del título como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 453 (M+H)⁺.

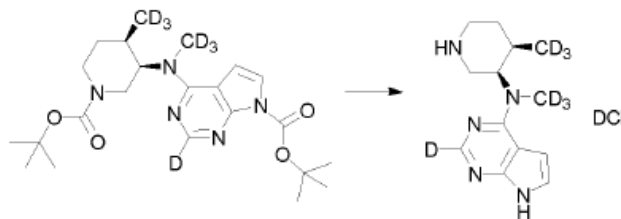
25 Etapa 10



4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)(d_3 -metilamino)-2- d_1 -7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo: El enantiómero 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)(d_3 -metilamino)-2- d_1 -7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo se aisló a partir de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4- d_3 -

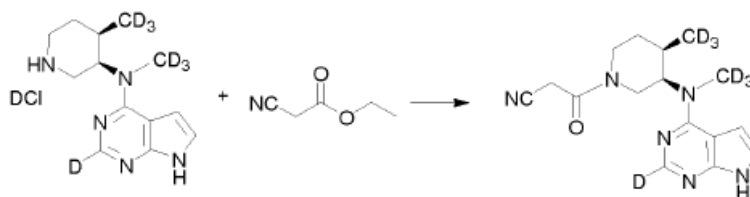
5 metilpiperidin-3-il)(d_3 -metil)amino)-2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina-7-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) por resolución quiral usando HPLC preparativo quiral con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IA (Waters 2767-1), 0,46 x 25 cm; fase móvil: hexano/alcohol de isopropilo (90:10); detector: UV 254 nm. Tiempo de retención del enantiómero deseado: 6,08 minutos, tiempo de retención del enantiómero indeseado: 10,16 minutos. % de ee >99,8%. El producto del título se aisló como un sólido blanco (0,1 g; rendimiento = 35%). LC-MS: m/z = 353 (M+H)⁺.

Etapa 11



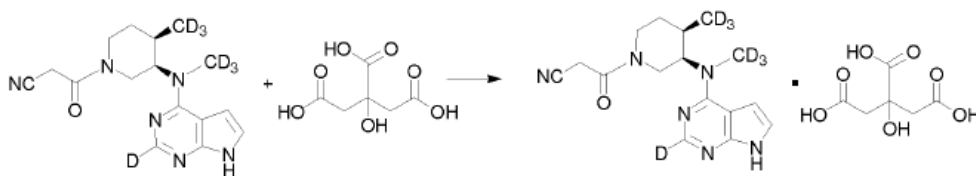
10 Deuterocloruro de *N*- d_3 -metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)-2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 7, pero sustituyendo 4-((1-*terc*-butoxicarbonil)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)(d_3 -metil)amino)-2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina-7-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo por *terc*-butiléster del ácido 3((3*R*,4*R*)-4-metil-3[d_3 -metil-(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amino]piperidina)-1-carboxílico. El producto del título se aisló como un residuo en bruto y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS: m/z = 253 (M+H)⁺.

Etapa 12



15 3-((3*R*,4*R*)-4- d_3 -Metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (d_7 -CP-690550). Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 11 aunque sustituyendo deuterocloruro de *N*- d_3 -metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4- d_3 -metilpiperidin-3-il)-2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (40 mg; rendimiento = 56%). LC-MS: m/z = 320 (M+H)⁺.

20 Etapa 13

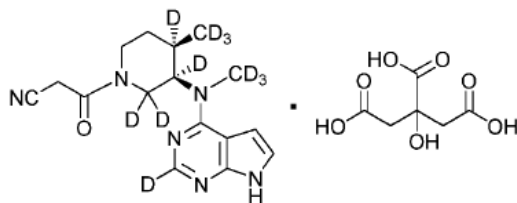


25 Sal monicitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4- d_3 -metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de d_7 -CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 12 pero sustituyendo 3-((3*R*,4*R*)-4- d_3 -metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo por 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(metil(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo. El producto del título se aisló como un sólido de color crudo (23 mg; rendimiento = 41%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 3,85-4,08 (m, 4H), 3,48-3,75 (m, 2H), 2,94 (Abq, J = 15,6 Hz, 2H), 2,81 (Abq, J = 15,9 Hz, 2H), 2,48-2,61 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 1H). LC-MS: m/z = 320 (MH-C₆H₈O₇)⁺.

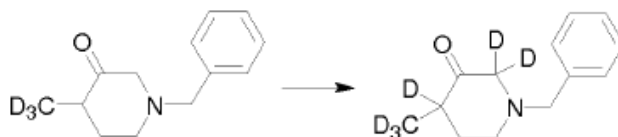
30

Ejemplo 4

Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₇-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-1-il)-3-oxo-propanonitrilo (sal citrato de *d*₁₁-CP-690550)

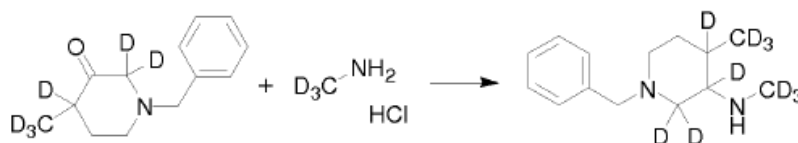


5 Etapa 1



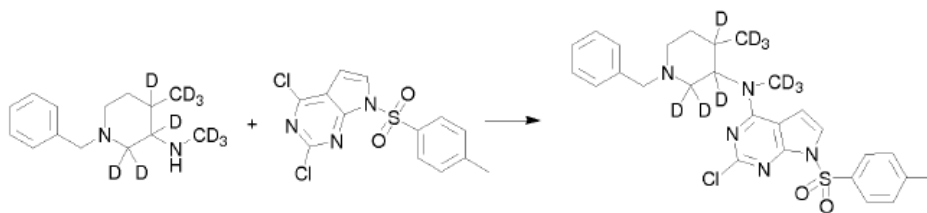
1-Bencil-4-*d*₃-metil-(2,2',4-*d*₃)-piperidin-3-ona: Una mezcla de 1-bencil-4-*d*₃-metilpiperidin-3-ona 6 (2,5 g, 12,1 mmoles) en cloruro de deuterio 2N en óxido de deuterio (60 mL) se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió *d*₇-hidróxido sódico 2N en óxido de deuterio (80 mL). El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, dio un residuo en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: *m/z* = 210/228 (M+H)⁺.

Etapa 2



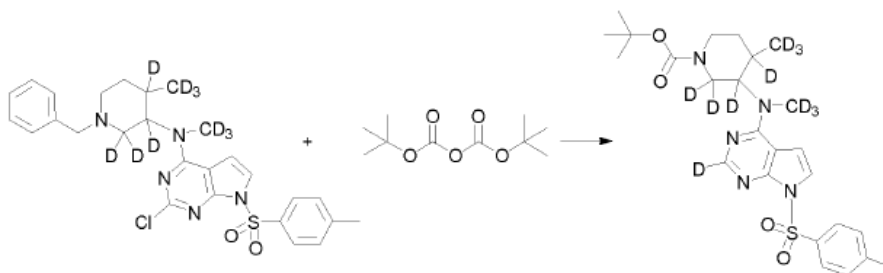
(1-Bencil-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-*d*₃-metilamina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa 6 pero sustituyendo 1-bencil-4-*d*₃-metil-(2,2',4-*d*₃)-piperidin-3-ona por 1-bencil-4-*d*₃-metil-piperidin-3-ona. El producto del título se aisló como un sólido (3,9 g; rendimiento = 90%). LC-MS: *m/z* = 229 (M+H)⁺.

Etapa 3



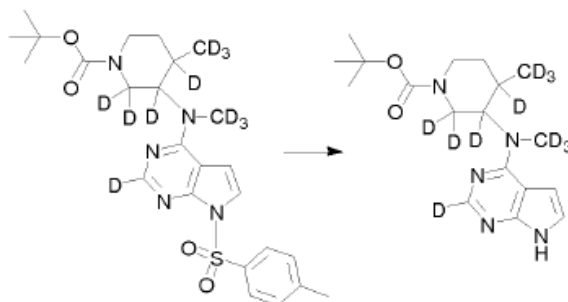
N-(1-Bencil-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-2-cloro-*N*-*d*₃-metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 3, pero sustituyendo (1-bencil-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-*d*₃-metilamina por (1-bencil-4-*d*₃-metil-piperidin-3-il)-*d*₃-metilamina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (1,4 g; rendimiento = 90%). LC-MS: *m/z* = 534 (M+H)⁺.

Etapa 4



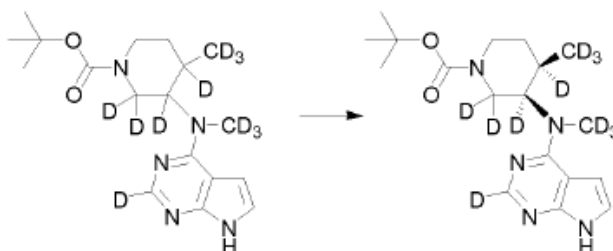
- 5 4-*d*₃-Metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, pero sustituyendo *N*-(1-bencil-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-2-cloro-*N*-*d*₃-metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina por *N*-(1-bencil-4-*d*₃-metilpiperidin-3-il)-2-cloro-*N*-*d*₃-metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido (270 mg; rendimiento = 70%). LC-MS: *m/z* = 411/511 (M+H)⁺.

Etapa 5



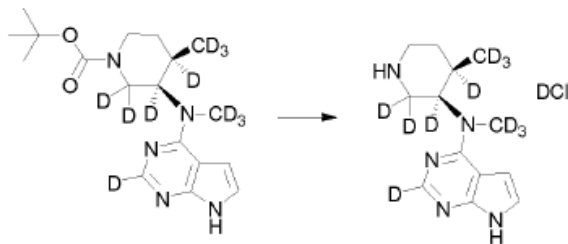
- 10 4-*d*₃-Metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 5, pero sustituyendo 4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. El producto del título se aisló como un sólido espumoso (130 mg; rendimiento = 90%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 10,41-10,73 (brs, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,38-3,71 (brs, 2H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: *m/z* = 257/357 (M+H)⁺.

Etapa 6



- 20 (3*R*,4*R*)-*Terc*-butil-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2,3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato: El enantiómero (3*R*,4*R*)-*tert*-butil-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2,3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato se aisló a partir de 4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo por resolución quiral usando HPLC preparativo quiral con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC2 x 25 cm (Waters 2767-1), 5 μm Chiral-P(IC)001C00CJ-LD016; fase móvil: hexano/alcohol isopropílico (85:15); detector: UV 254 nm. Tiempo de retención del enantiómero deseado: 25 12,01 minutos, tiempo de retención del enantiómero indeseado: 15,10 minutos. % de ee >99,8%. El producto del título se aisló como un sólido amarillo (0,1 g; rendimiento = 35%). LC-MS: *m/z* = 490 (M+H)⁺.

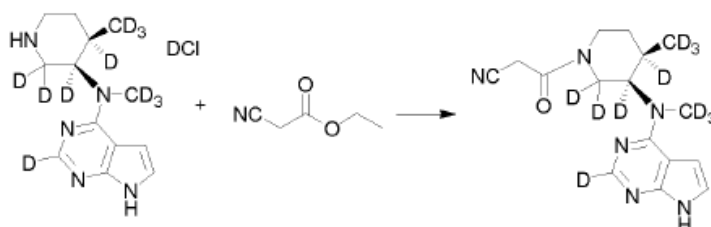
Etapa 7



Deuterocloruro de *N*-*d*₃-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 7, aunque sustituyendo (3*R*,4*R*)-*tert*-butil-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2,3,4-*d*₄-piperidina-1-carboxilato por *tert*-butiléster de ácido 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[*d*₃-metil-(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina)-1-carboxílico. El producto del título se aisló y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: *m/z* = 257 (M+H)⁺.

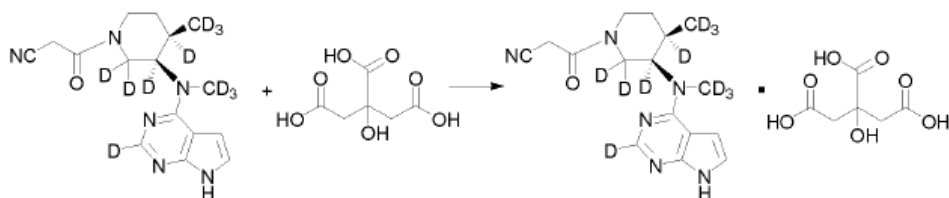
5

Etapa 8



10 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2,3,4-*d*₄-piperidin-1-il)-3-oxopropano-nitrilo (*d*₁₁-CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 11, pero sustituyendo deuterocloruro de *N*-*d*₃-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4-*d*₄-piperidin-3-il)-2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina por *N*-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (50 mg; rendimiento = 63%). LC-MS: *m/z* = 324 (M+H)⁺.

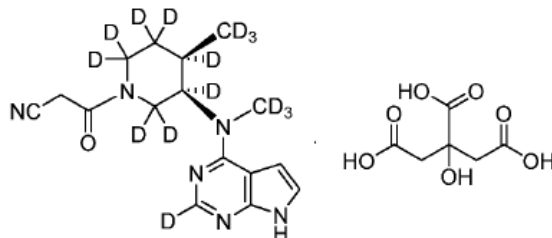
15 Etapa 9



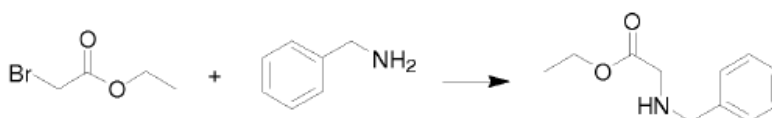
20 Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino))-2,2,3,4-*d*₄-piperidin-1-il)-3-oxopropano-nitrilo ((sal citrato de *d*₁₁-CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 12, pero sustituyendo 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2,3,4-*d*₄-piperidin-1-il)-3-oxopropano-nitrilo por 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo. El producto del título se aisló como un sólido de color crudo (50 mg; rendimiento = 80%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,36 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,91-4,08 (m, 2H), 3,48-3,75 (m, 2H), 2,94 (Ab_q, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,81 (Ab_q, *J* = 15,9 Hz, 2H), 1,89-2,05 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 1H). LC-MS: *m/z* = 324 (MH-C₆H₈O₇)⁺.

Ejemplo 5

Sal monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-1-il)3-oxopropanonitrilo (sal citrato de *d*₁₅-CP-690550)

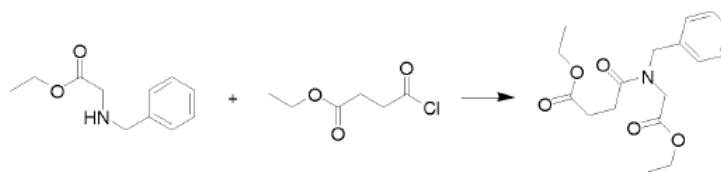


5 Etapa 1



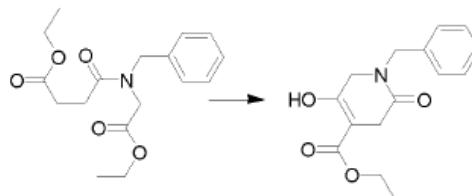
2-(Bencilamino)acetato de etilo: Una disolución de diisopropiletilamina (155 g, 1,2 moles) y bencilamina (96 g, 0,9 moles) se añadió en gotas a una disolución de bromoacetato de etilo (100 g, 0,6 moles) en dioxano (1000 mL). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 5 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo proporcionó el producto del título como un aceite amarillo (90 g; rendimiento = 80%). LC-MS: $m/z = 194$ (M+H)⁺.

Etapa 2



4-(Bencil(2-etoxi-2-oxoetil)amino)-4-oxobutanoato de etilo: Se añadió carbonato de potasio (110,4 , 0,97 moles) en una parte a una disolución de 2-(bencilamino)acetato de etilo (78 g, 0,4 moles) en tetrahidrofurano (500 mL) y agua (200 mL). Se añadió entonces 4-cloro-4-oxobutanoato de etilo (72,7 g, 0,485 moles) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) en gotas durante un periodo de 1 hora a la mezcla. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con acetato de etilo. Después el disolvente se eliminó por evaporación, el trabajo extractivo estándar con acetato de etilo (100 mL) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (110 g; rendimiento = 80%). LC-MS: $m/z = 322$ (M+H)⁺.

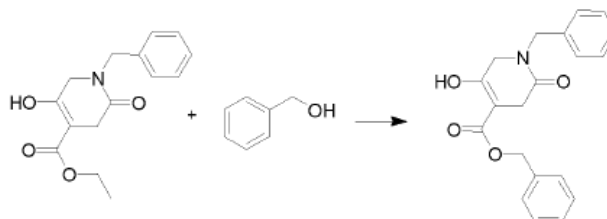
20 Etapa 3



1-Bencil-5-hidroxi-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de etilo: Se añadió 4-(bencil(2-etoxi-2-oxoetil)amino)-4-oxobutanoato de etilo (123,3 g, 0,4 moles) en etanol (37 g, 0,8 moles) y dioxano (200 ml) en gotas a una suspensión de sodio (18,4 g, 0,8 moles) en dioxano (500 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que el metal de sodio ya no estuvo visible. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (48 g, 0,8 moles). El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, dio un producto en bruto que se purificó por recristalización a partir de éter/acetona para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (40 g; rendimiento = 40%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 11,81 (s, 1H), 7,19-7,41 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: $m/z = 276$ (M+H)⁺.

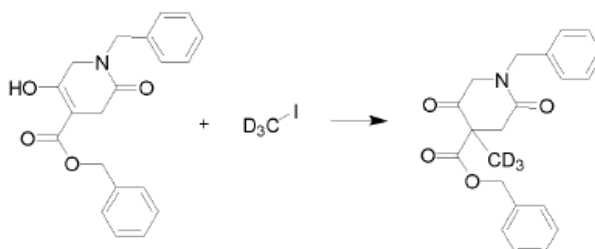
30

Etapa 4



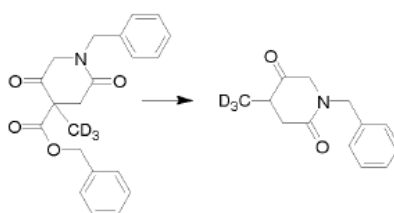
- 5 1-Bencil-5-hidroxi-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de bencilo: Una disolución de 1-bencil-5-hidroxi-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato 4 (14 g, 50,9 mmoles) en alcohol bencilico (27,5 g, 255 mmoles) se calentó a aproximadamente 170°C durante aproximadamente 16 horas. El disolvente se eliminó *al vacío*, y el residuo resultante se recristalizó a partir de éter para dar el producto del título como un sólido amarillo (14 g; rendimiento = 85%). LC-MS: $m/z = 338$ (M+H)⁺.

Etapa 5



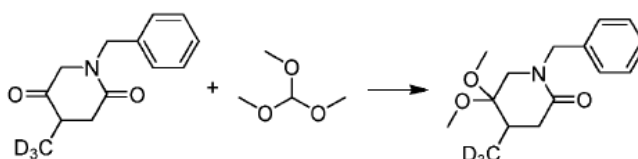
- 10 1-Bencil-4-trideuterometil-2,5-dioxopiperidina-4-carboxilato de bencilo: Una mezcla de 1-bencil-5-hidroxi-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de bencilo 5 (13,5 g; 40 mmoles), *d*₃-yodometano (8,7 g, 60 mmoles), carbonato de potasio (16,6 g, 120 mmoles) y acetona (60 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado resultante se concentró *al vacío*. El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo dio un residuo en bruto que se purificó entonces por recristalización a partir de éter/acetona para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo claro (11,3 g; rendimiento = 80%). LC-MS: $m/z = 355$ (M+H)⁺.

Etapa 6



- 20 1-Bencilo-4-*d*₃-metilpiperidina-2,5-diona: Se introdujo gas hidrógeno a una suspensión de 1-bencil-4-*d*₃-2,5-dioxopiperidina-4-carboxilato (12,5 g, 35,3 mmoles), paladio en carbono al 10% (2 g), y acetato de etilo (100 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas, y después el disolvente se eliminó por evaporación *al vacío*. El residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el producto del título (7 g; rendimiento = 90%). LC-MS: $m/z = 221$ (M+H)⁺.

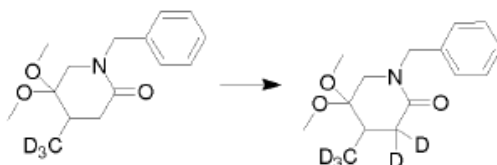
25 Etapa 7



- 1-Bencil-5,5-dimetoxi-4-*d*₃-metilpiperidin-2-ona: Una disolución de ortoformiato de metilo (10 mL) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,5 g) en metanol (20 mL) se añadió en gotas a una disolución de 1-bencil-4-trideuterometilpiperidina-2,5-diona (7 g, 31,8 mmoles) en metanol (50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo

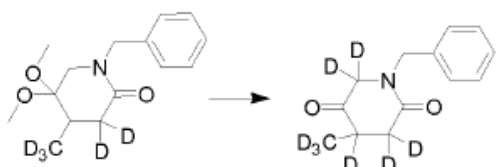
durante aproximadamente 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadir trietilamina (2 ml), el trabajo extractivo estándar con acetato de etilo proporcionó un residuo en bruto que se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título como un aceite amarillo (7,8 g; rendimiento = 90%). LC-MS: $m/z = 267$ (M+H)⁺.

5 Etapa 8



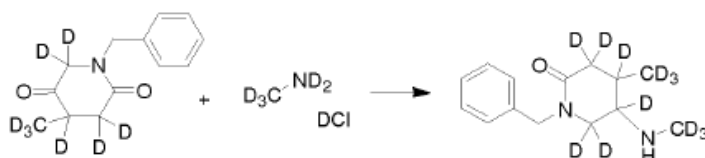
1-Bencil-5,5-dimetoxi-4-*d*₃-metil-3,3-*d*₂-piperidin-2-ona: Una mezcla de 1-bencil-5,5-dimetoxi-4-*d*₃-metilpiperidin-2-ona (4 g, 15 mmoles), *d*₄-metanol (10 mL) y *d*₁-hidróxido sódico al 30% (50 mL) se calentó a aproximadamente 50°C hasta completar la reacción, como se mide por LC-MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió óxido de deuterio (25 mL). El trabajo extractivo estándar con acetato de etilo dio el producto del título como un aceite amarillo (3,3 g; rendimiento = 80%). LC-MS: $m/z = 269$ (M+H)⁺.

Etapa 9



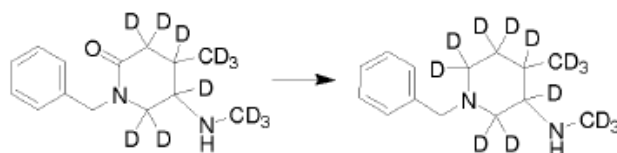
1-Bencil-4-*d*₃-metil-3,3',4,6,6'-*d*₅-piperidina-2,5-diona: Una mezcla de 1-bencil-5,5-dimetoxi-4-*d*₃-metil-3,3-*d*₂-piperidin-2-ona (8 g, 29,8 mmoles) en ácido deuteroclorico 1N (en óxido de deuterio) (200 mL) se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió *d*₁-hidróxido sódico 2N (en óxido de deuterio) (110 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título (4,7 g; rendimiento = 60%). LC-MS: $m/z = 226/244$ (M+H)⁺.

20 Etapa 10



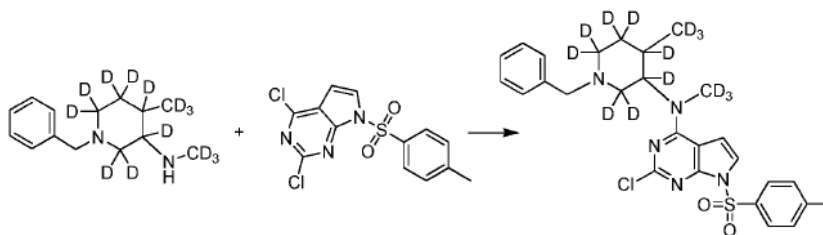
1-Bencil-4-*d*₃-metil-5-(*d*₃-metilamino)-3,3',4,5,6,6'-*d*₆-piperidin-2-ona: A aproximadamente 0°C, se añadió *d*₃-metóxido sódico (0,9 g, 16 mmoles) a una suspensión de cloruro de *d*₅-metilamina deuterio (1,2 g, 16 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL). Después de 30 minutos, se inyectó ácido *d*₄-acético (1,1 g, 16 mmoles) en la mezcla usando una jeringa. La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Después de sustituir la atmósfera con nitrógeno, se añadió entonces en gotas 1-bencil-4-*d*₃-metil-3,3',4,6,6'-*d*₅-piperidina-2,5-diona (3 g, 13,3 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 16 horas, y entonces se añadió triacetoxiborodeuteriuro sódico (7,4 g, 32 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas, y después se añadió *d*₁-hidróxido sódico al 5% (50 mL). Siguiendo el trabajo extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto del título (1,2 g; rendimiento = 37%). LC-MS: $m/z = 245$ (M+H)⁺.

Etapa 11



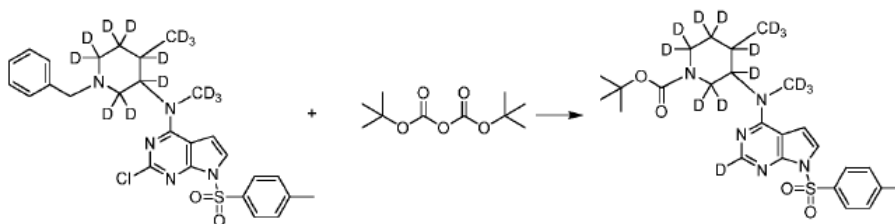
(1-Bencil-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidin-3-il)- d_3 -metilamina: Se añadió en gotas 1-bencil-4- d_3 -metil-5-(d_3 -metilamino)-3,3',4,5,6,6'- d_8 -piperidin-2-ona (1,0 g, 4,1 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a una suspensión de deuterio de litio y aluminio (860 mg, 20,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después de enfriar la mezcla a aproximadamente -10°C , la mezcla se vertió en hidróxido sódico al 10% (5 mL) que contiene hielo. Después de filtrar, el filtrado se concentró *al vacío*, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, y se evaporaron *al vacío*, para dar el producto del título como un sólido amarillo (1,0 g; rendimiento = 85%). LC-MS: $m/z = 233$ (M+H) $^{+}$.

Etapa 12



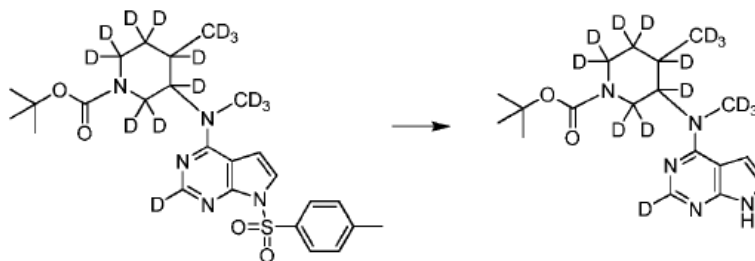
N-(1-Bencil-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 3, pero sustituyendo (1-bencil-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidin-3-il)- d_3 -metilamina por (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)- d_3 -metilamina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (1,4 g, rendimiento = 90%). LC-MS: $m/z = 538$ (M+H) $^{+}$.

Etapa 13



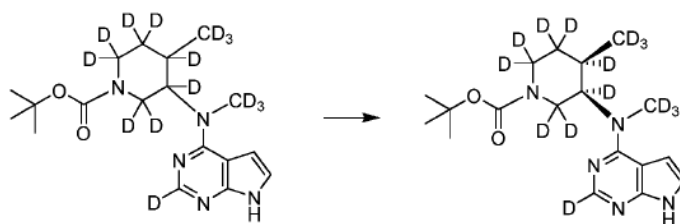
3-((2- d_1 -7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(d_3 -metil)amino)-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, pero sustituyendo *N*-(1-bencil-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino por *N*-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-2-cloro-*N*- d_3 -metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino. El producto del título se aisló como un sólido. LC-MS: $m/z = 515$ (M+H) $^{+}$.

Etapa 14



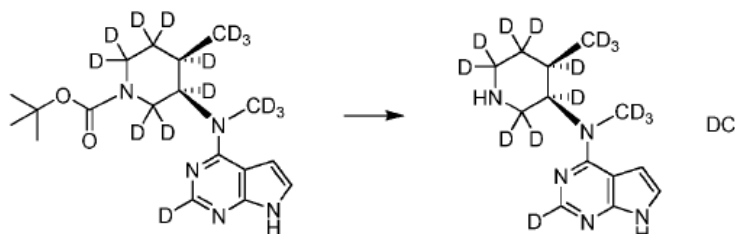
4- d_3 -Metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 5, pero sustituyendo 3-((2- d_1 -7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(d_3 -metil)amino)-4- d_3 -metil-2,2',3,4,5,5',6,6'- d_8 -piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-metil-3-(d_3 -metil(2- d_1 -7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. El producto del título se aisló como un sólido espumoso (130 mg; rendimiento = 90%). LC-MS: $m/z = 361$ (M+H) $^{+}$.

Etapla 15



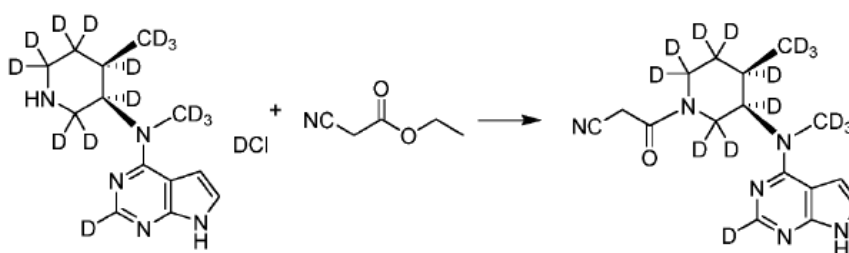
3-((2-*d*₁-7-Tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(*d*₃-metil)amino)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo: El enantiómero se aisló a partir de 4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante resolución quiral usando HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC2 x 25 cm (Waters 2767-1), 5 μ m Chiral-P(IC)0011C00CJ-LD016; fase móvil: hexano/alcohol isopropílico (85:15); detector: UV 254 nm. Tiempo de retención de enantiómero deseado: 12,13 minutos, tiempo de retención del enantiómero indeseado: 15,15 minutos. % de ee >99,8%. El producto del título se aisló como un sólido amarillo (0,1 g; rendimiento = 35%). LC-MS: *m/z* = 361 (M+H)⁺.

Etapla 16



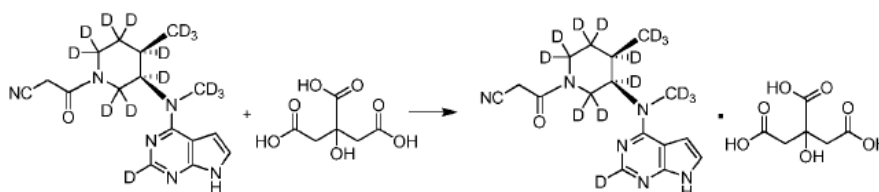
Deuterocloruro de *N*-*d*₃-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-3-il)-2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 7, pero sustituyendo 3-((2-*d*₁-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(*d*₃-metil)amino)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo por *tert*-butiléster de ácido 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-[*d*₃-metil-(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-amino]piperidina)-1-carboxílico. El producto del título se aisló como un residuo en bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS: *m/z* = 261 (M+H)⁺.

Etapla 17



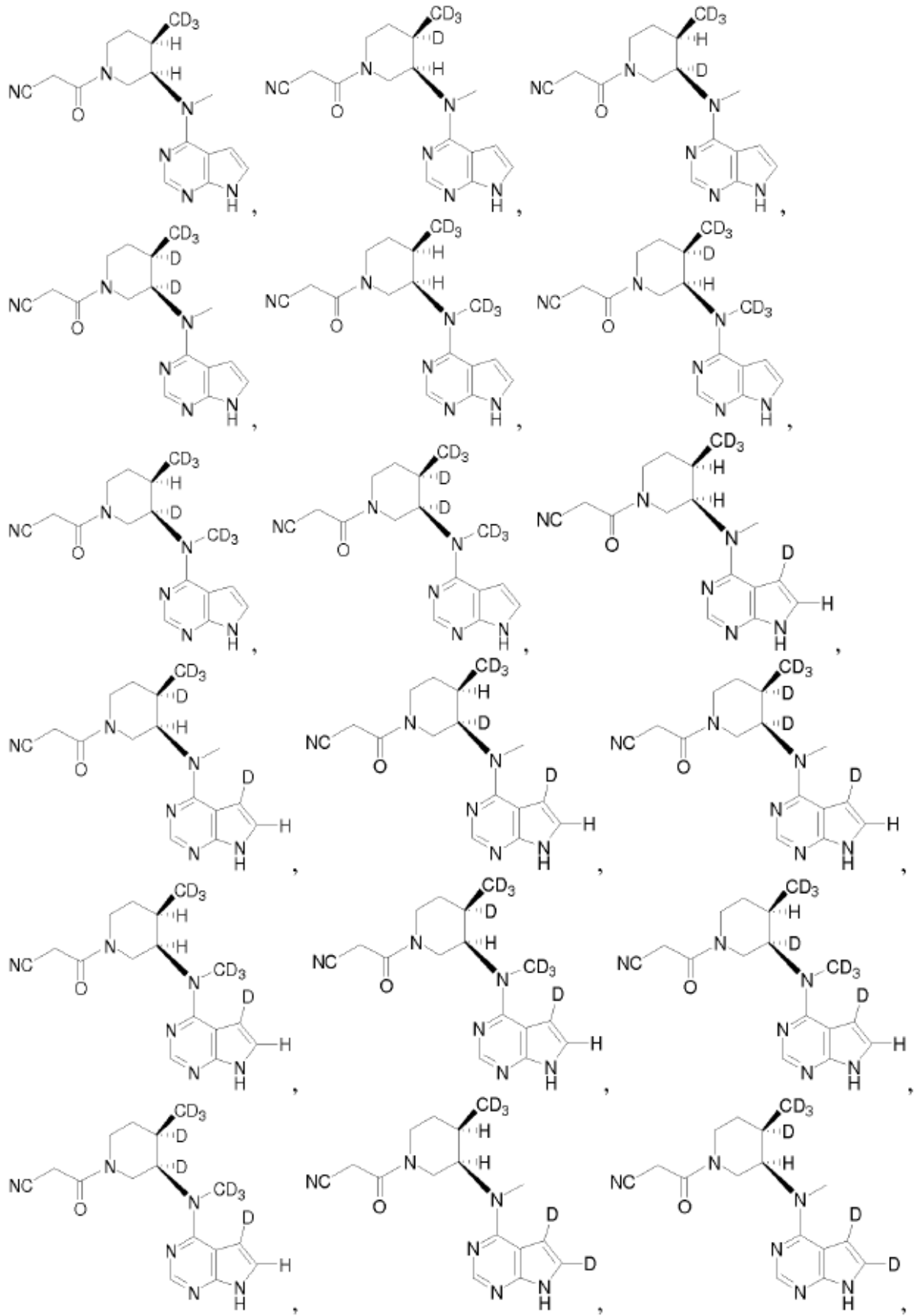
3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-Metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (*d*₁₅-CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 11 pero sustituyendo deuterocloruro de *N*-*d*₃-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-3-il)-2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina por *N*-metil-*N*-((3*R*,4*R*)-4-metilpiperidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina. El producto del título se aisló como un sólido amarillo claro (50 mg; rendimiento = 63%). LC-MS: *m/z* = 328 (M+H)⁺.

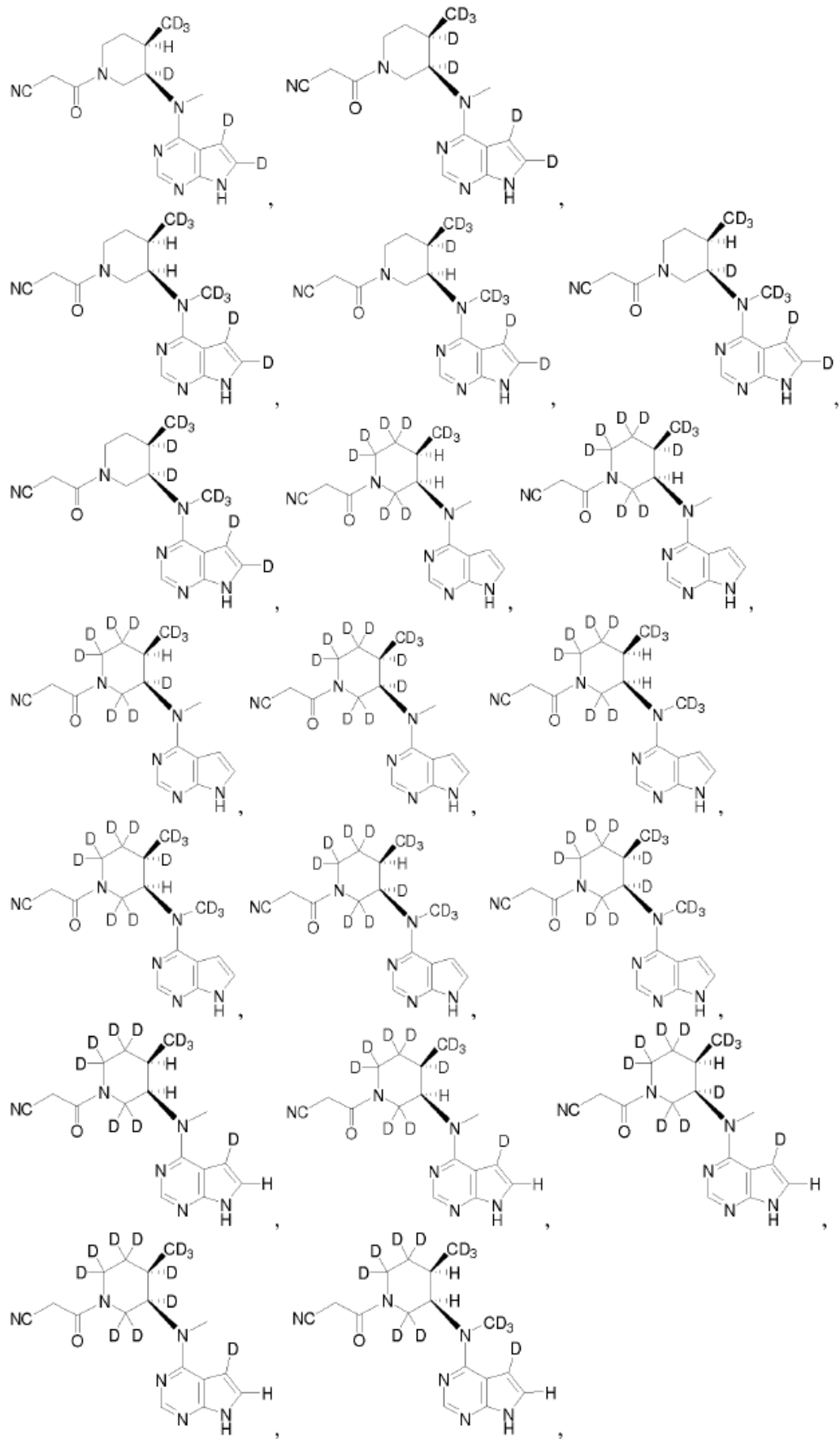
Etapla 18

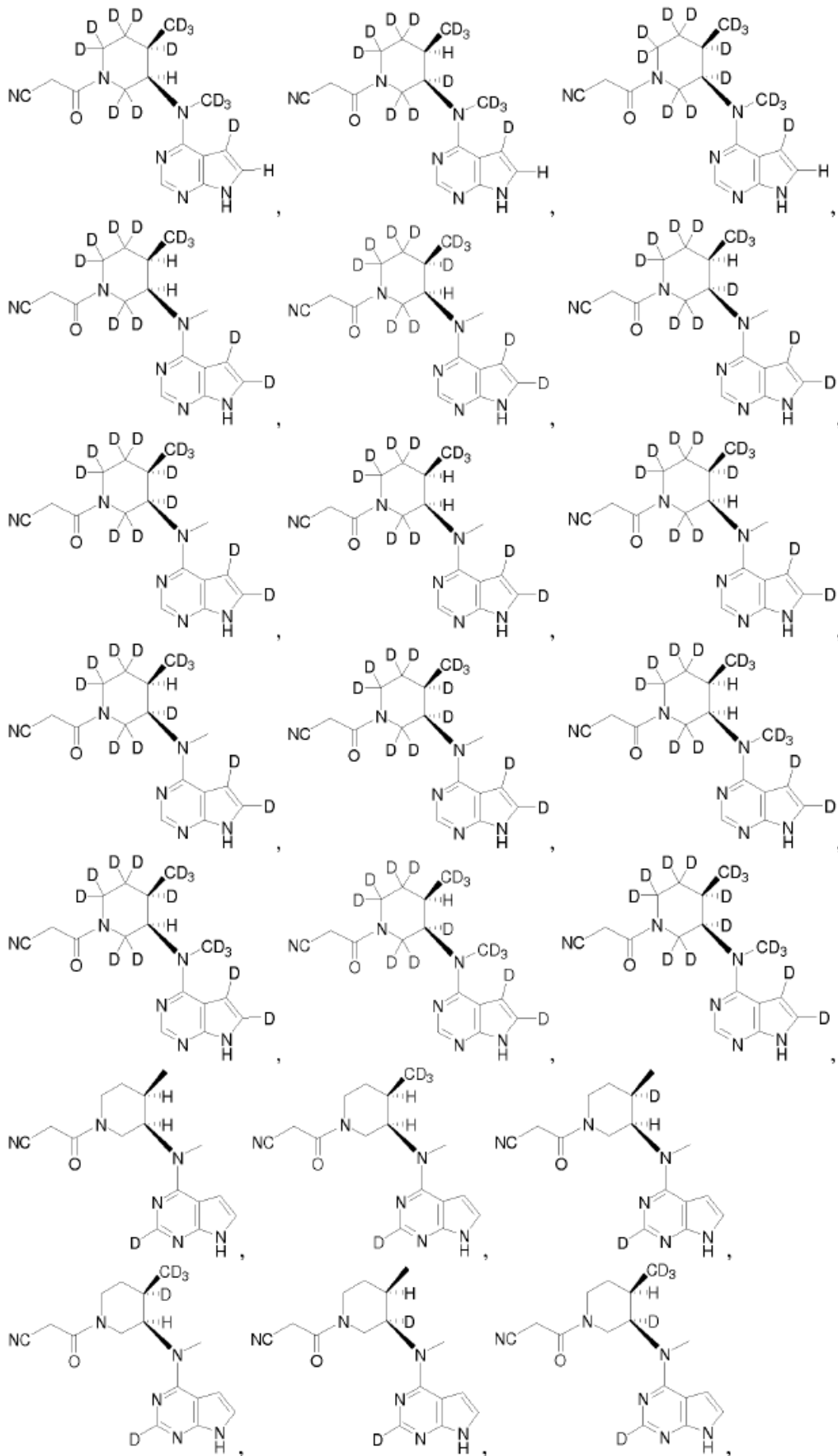


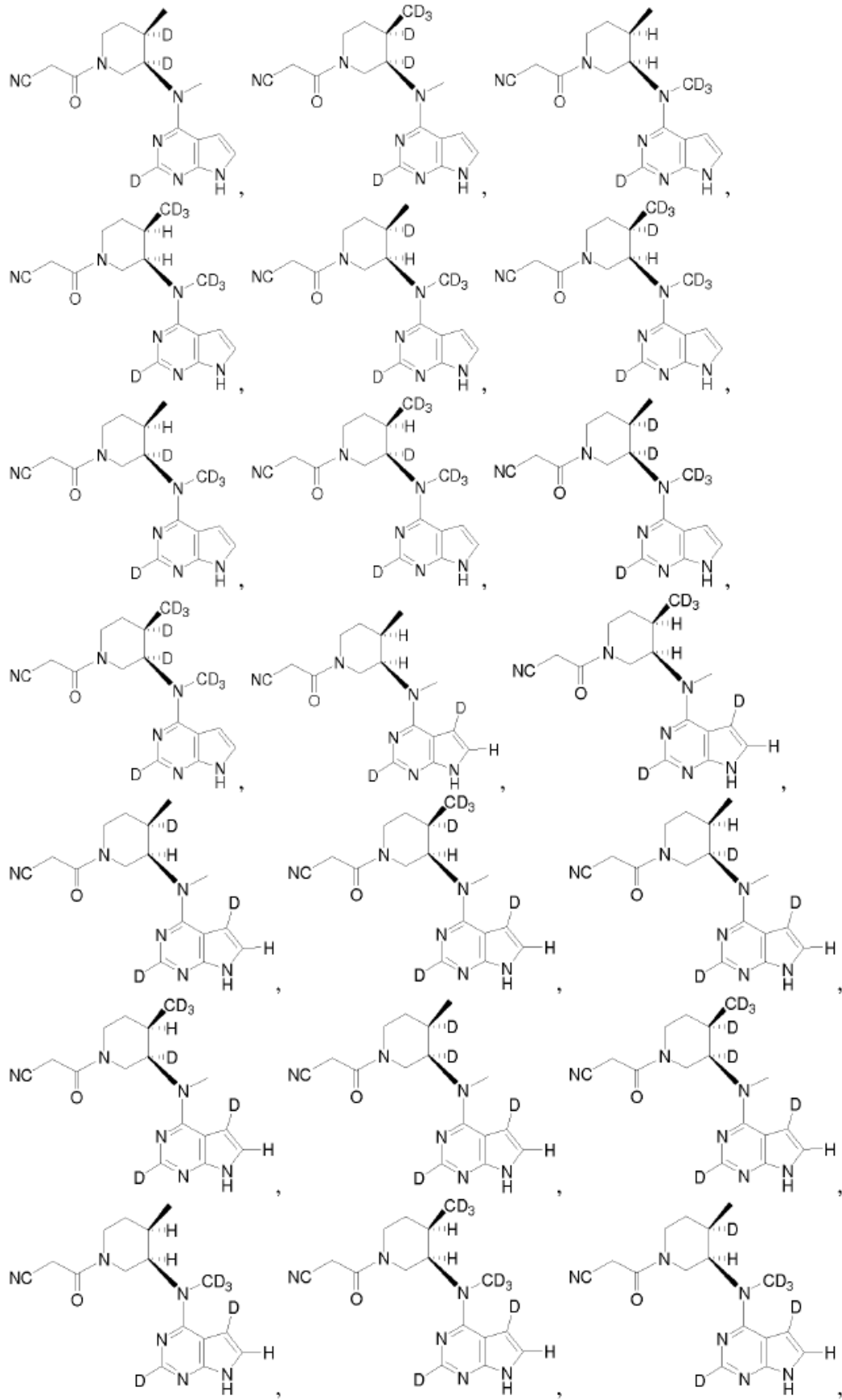
5 Monocitrato de 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (sal citrato de *d*₁₅-CP-690550): Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 12 pero sustituyendo 3-((3*R*,4*R*)-4-*d*₃-metil-3-(*d*₃-metil(2-*d*₁-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2,2',3,4,5,5',6,6'-*d*₈-piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo por 3-((3*R*,4*R*)-4-metil-3-(metil(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo. El producto del título se aisló como un sólido blanco (54 mg; rendimiento = 90%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,35 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,91-4,08 (m, 2H), 2,94 (Ab_q, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,81 (Ab_q, *J* = 15,9 Hz, 2H). LC-MS: *m/z* = 328 (MH-C₆H₈O₇)⁺.

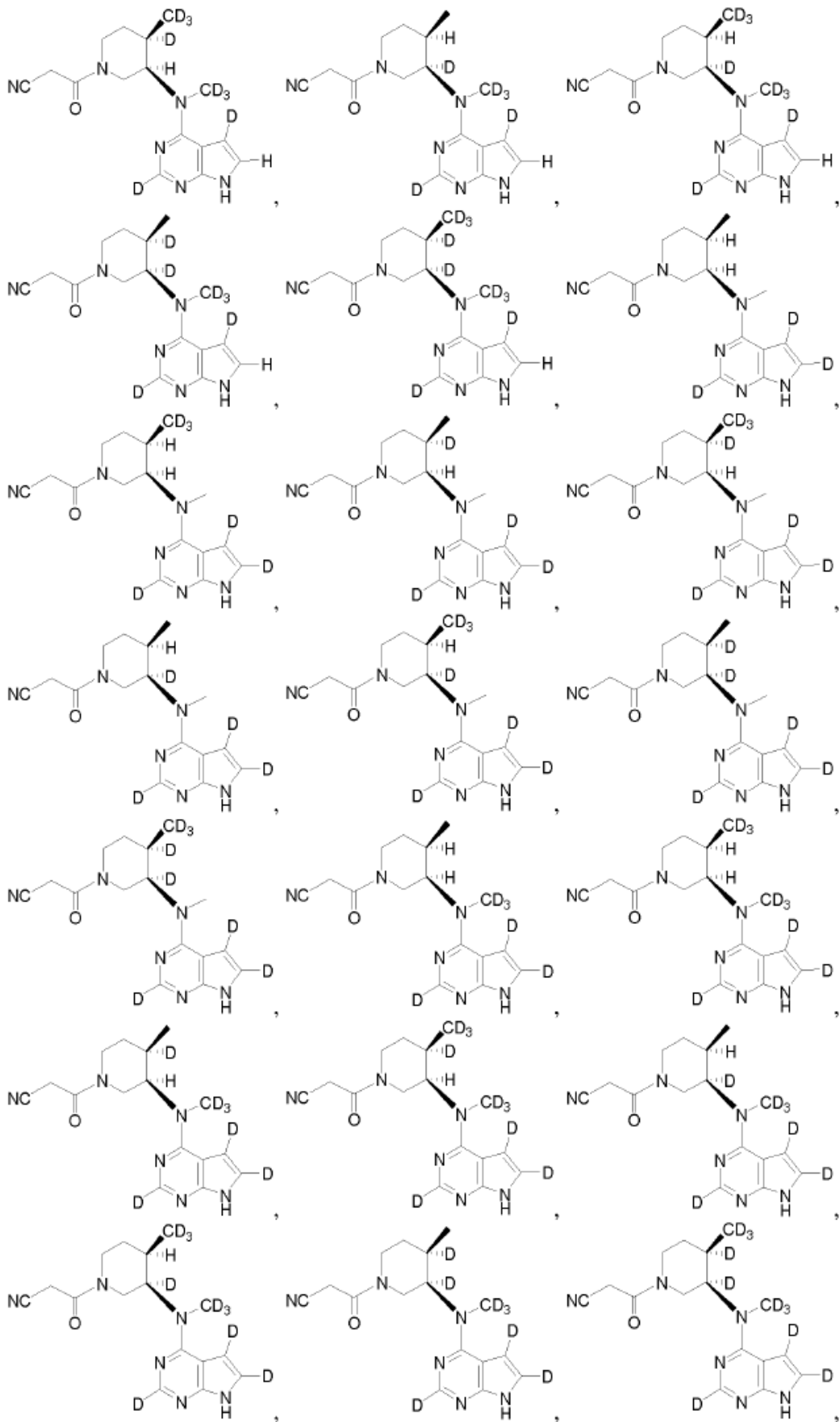
Los siguientes compuestos pueden hacerse generalmente usando los métodos descritos anteriormente. Se espera que cuando están hechos estos compuestos tendrán actividad similar a los descritos en los ejemplos anteriores.

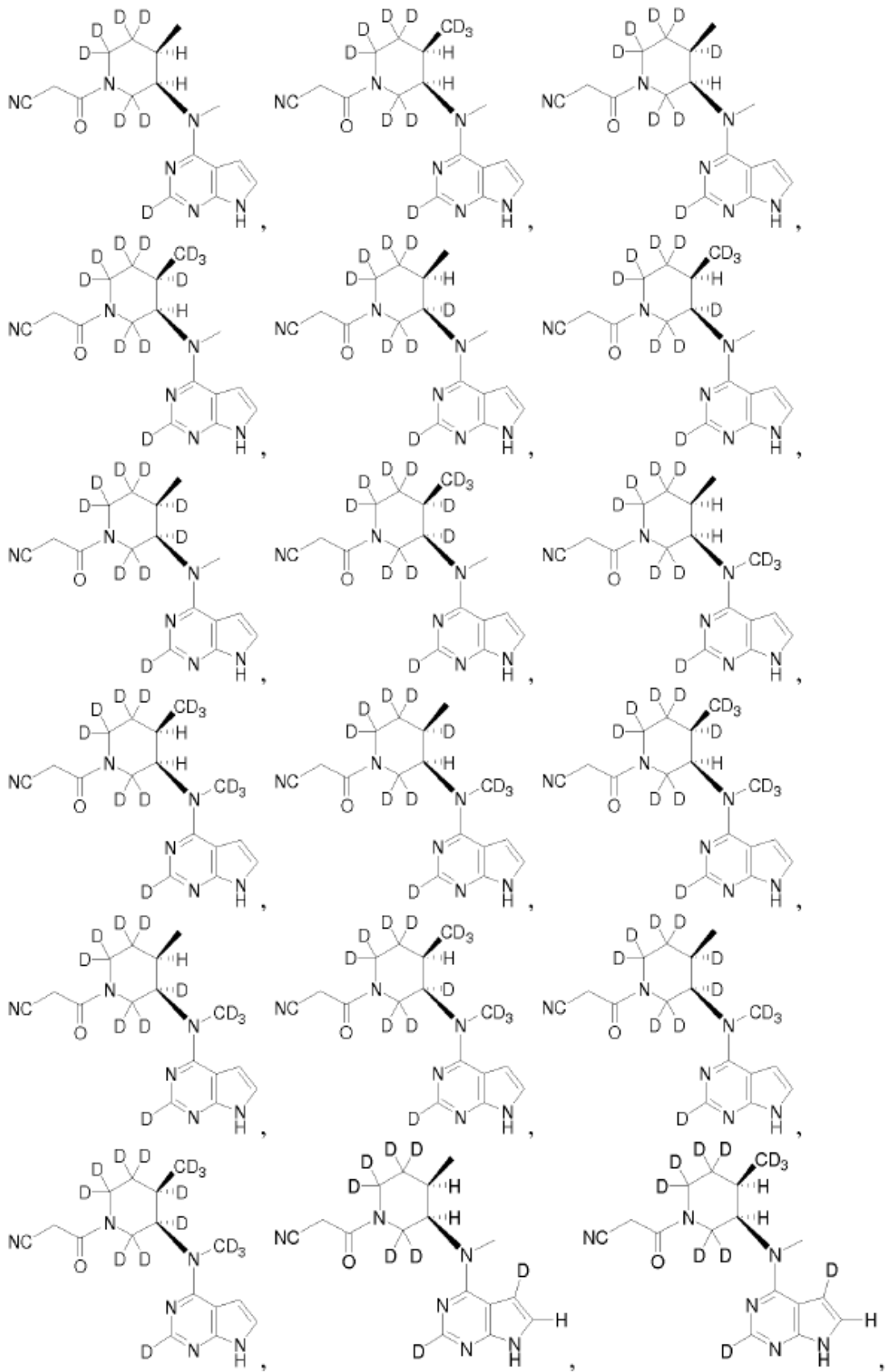


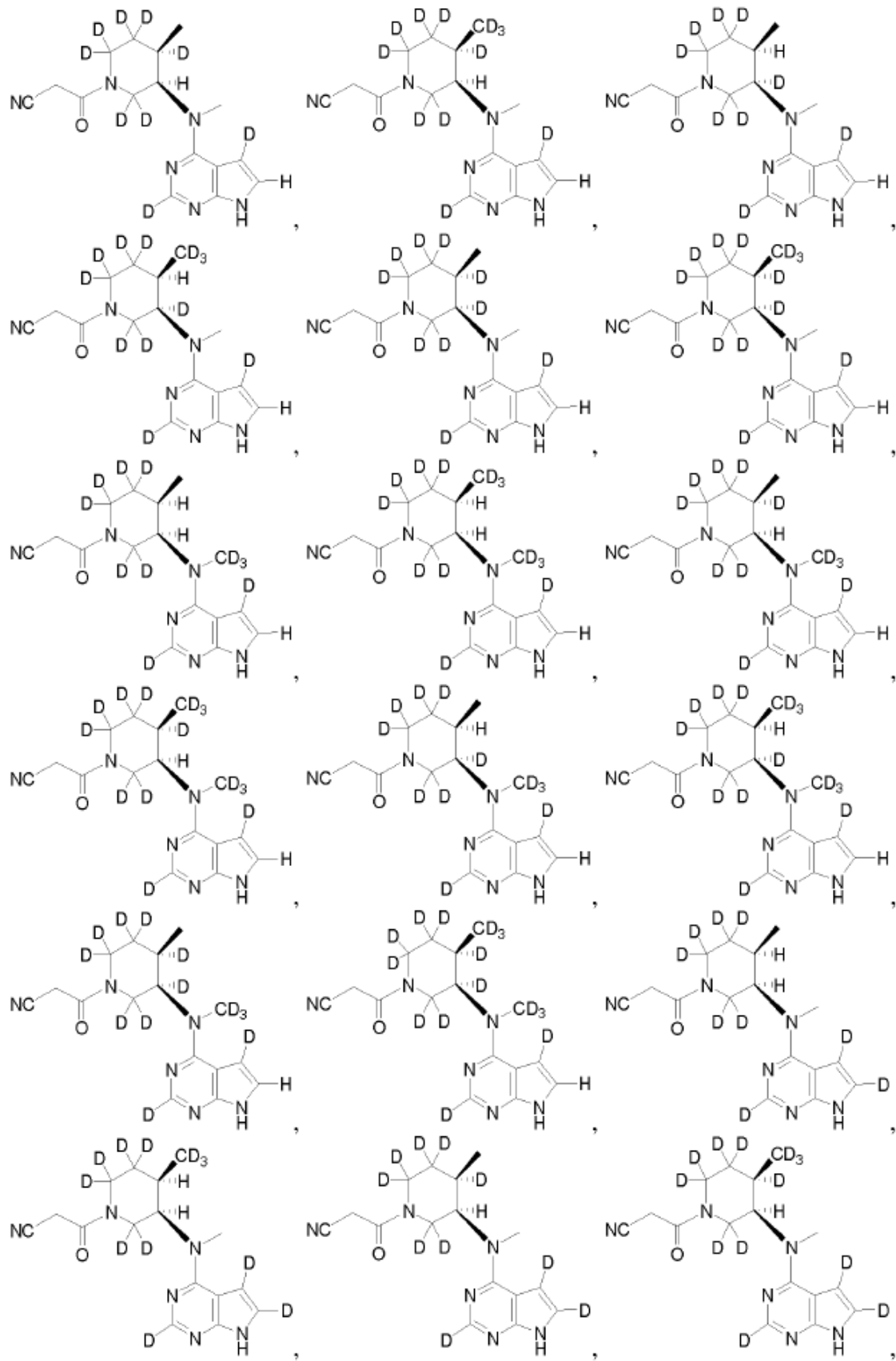


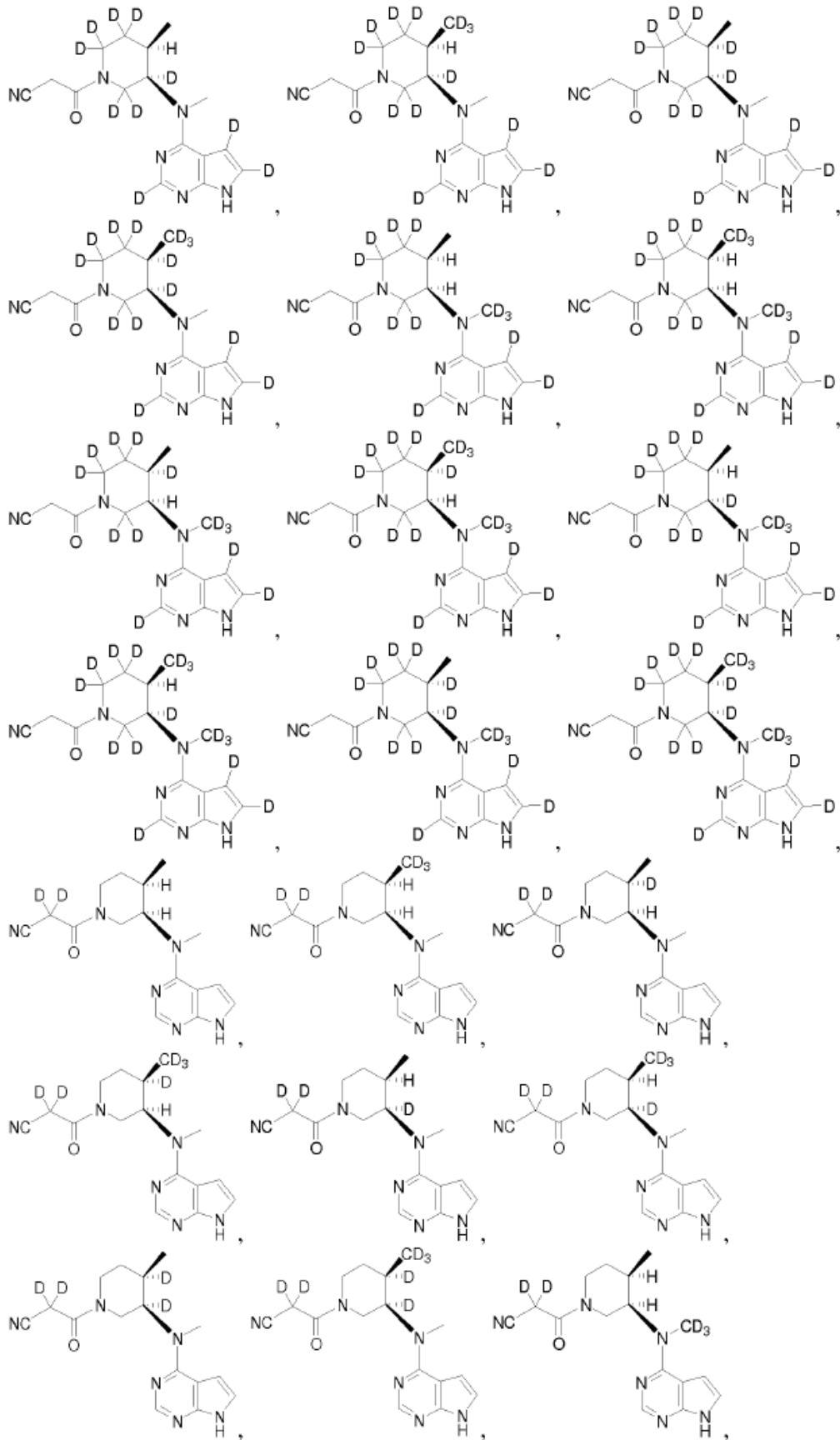


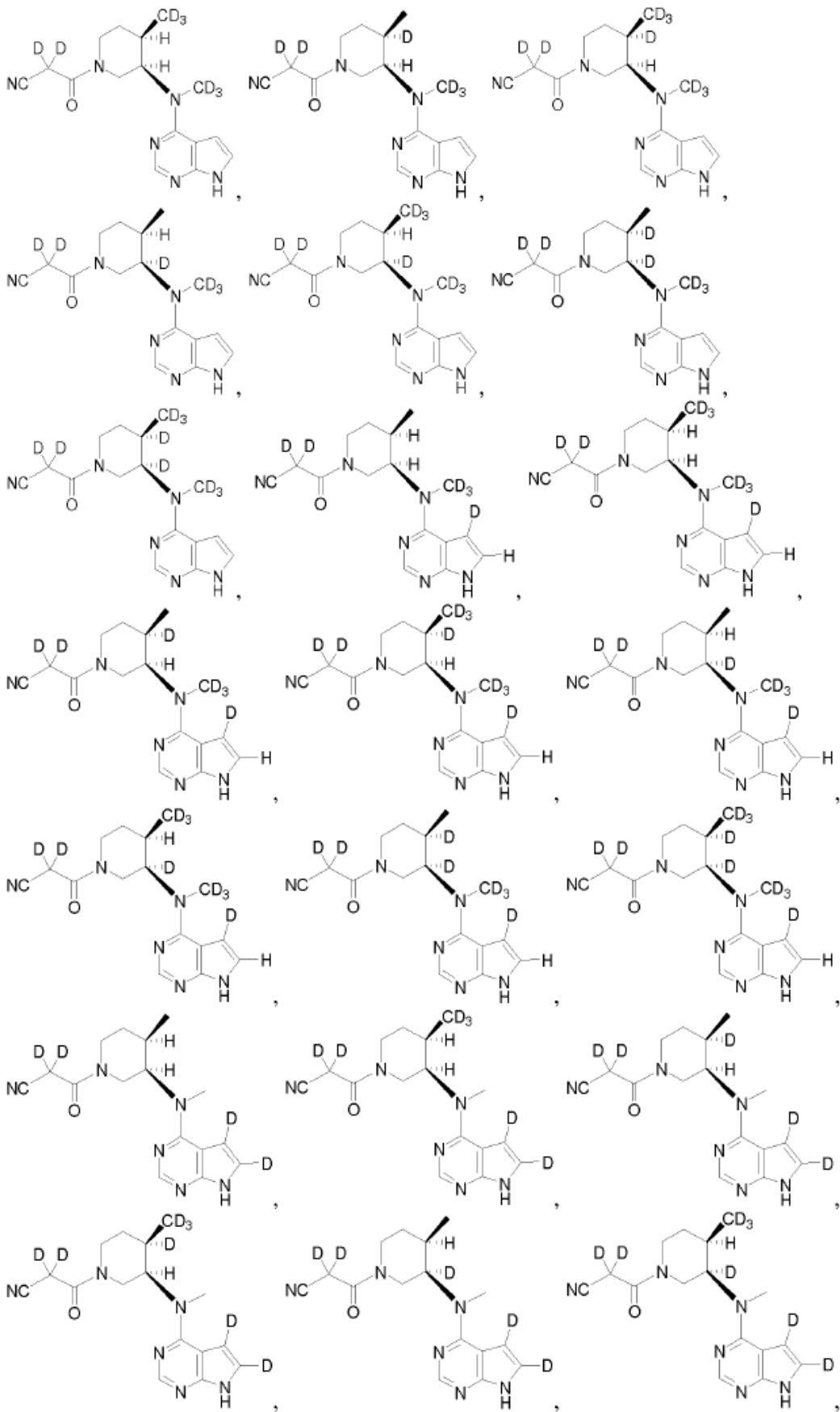


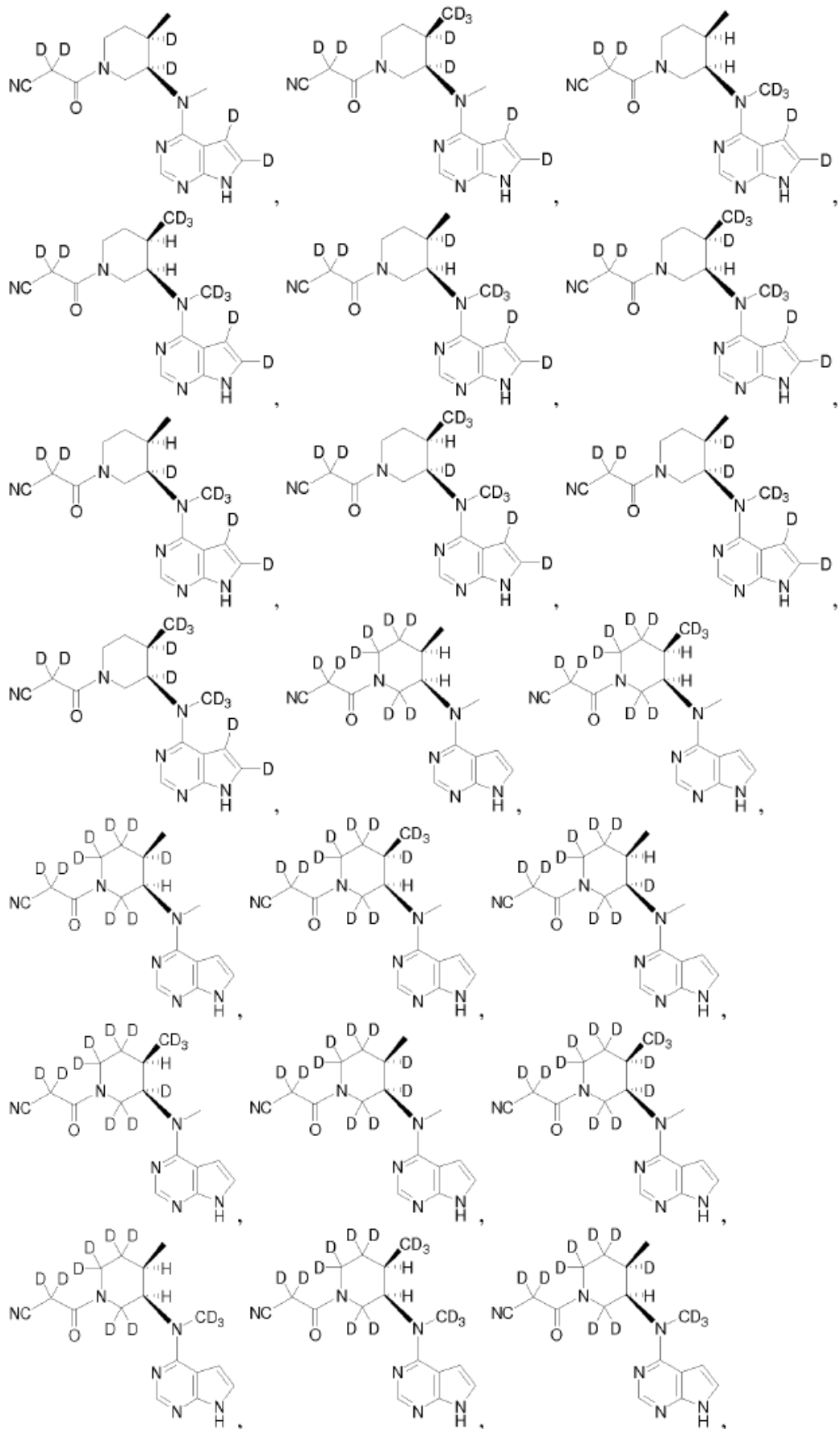


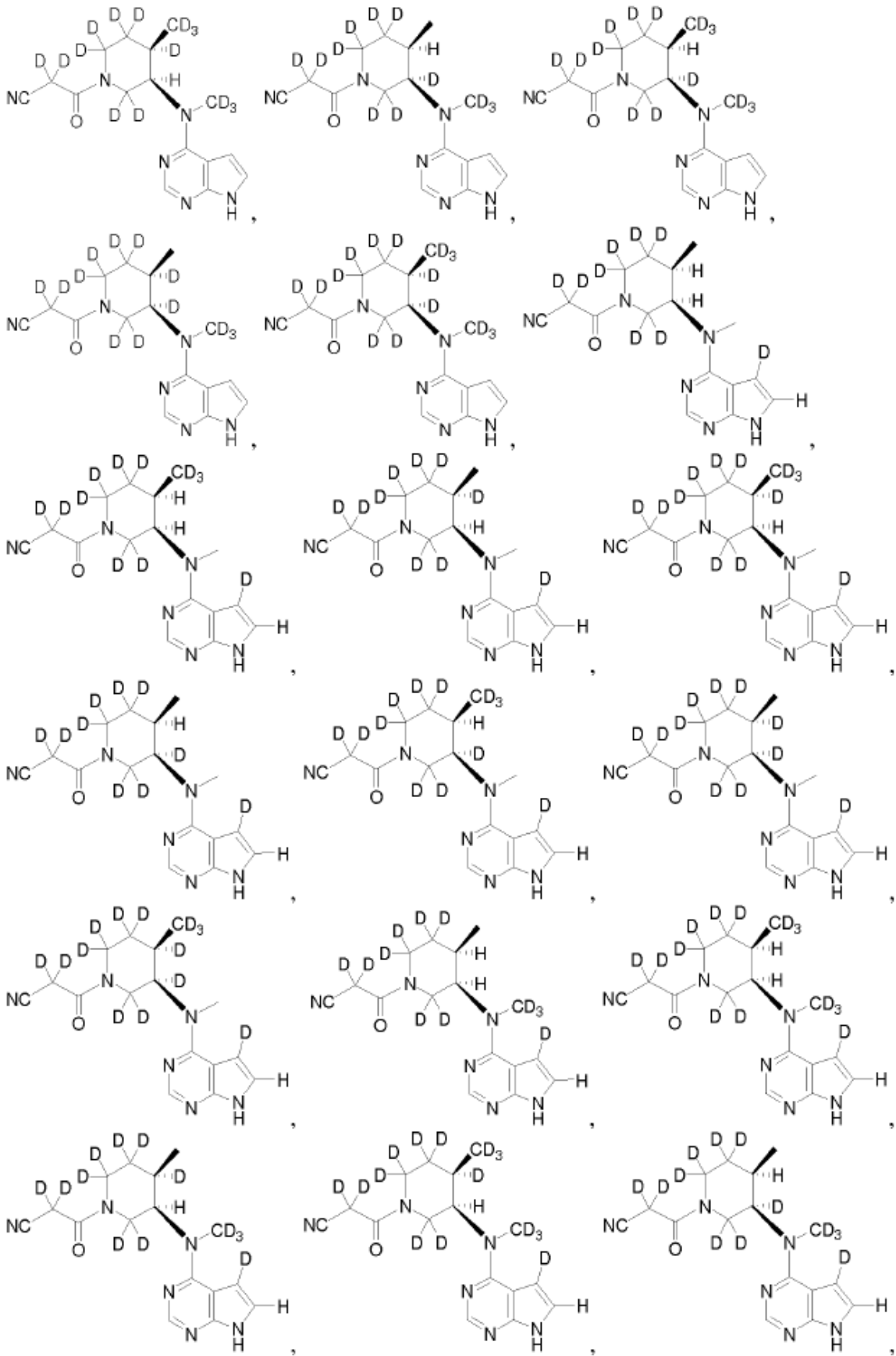


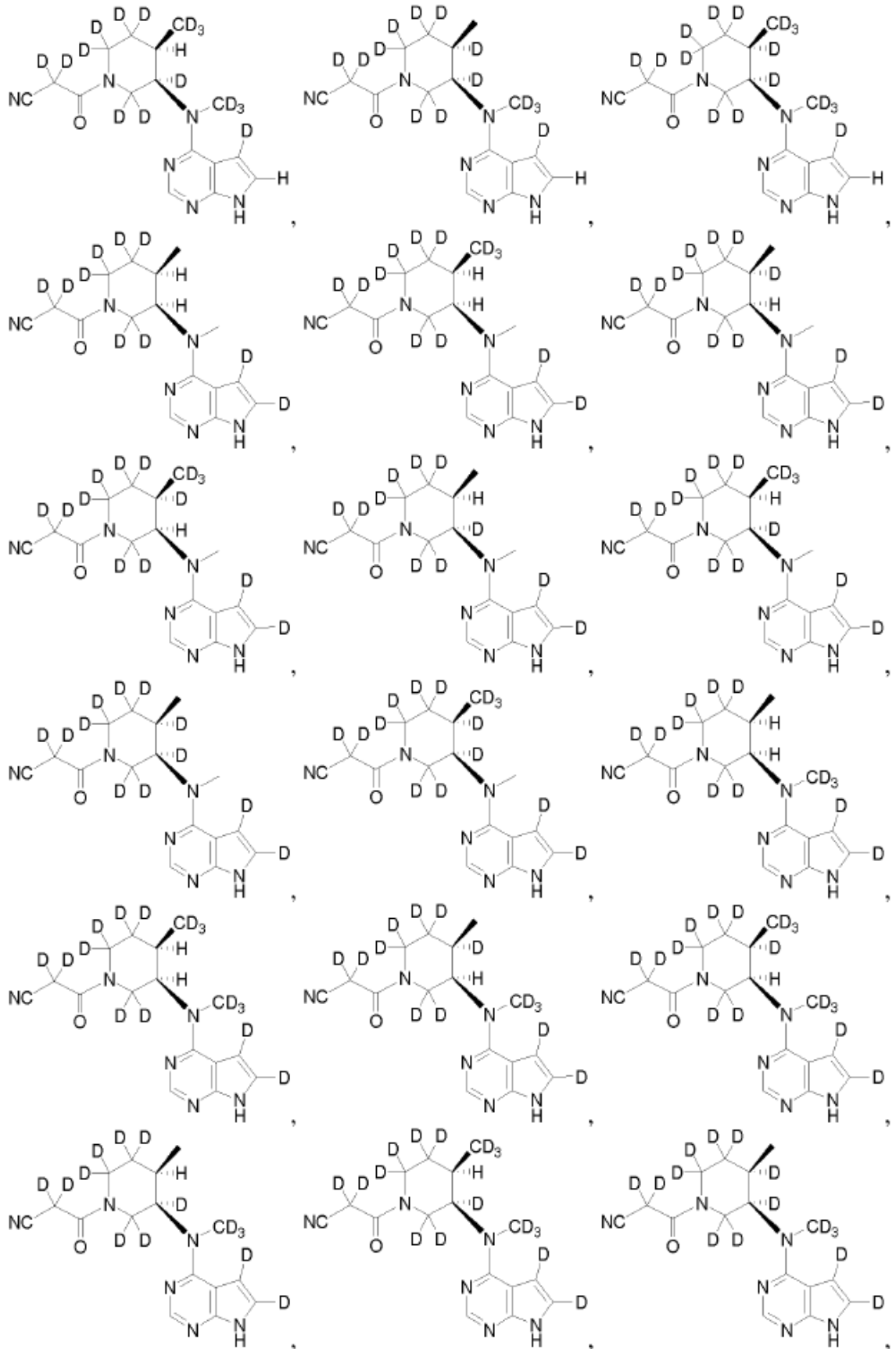


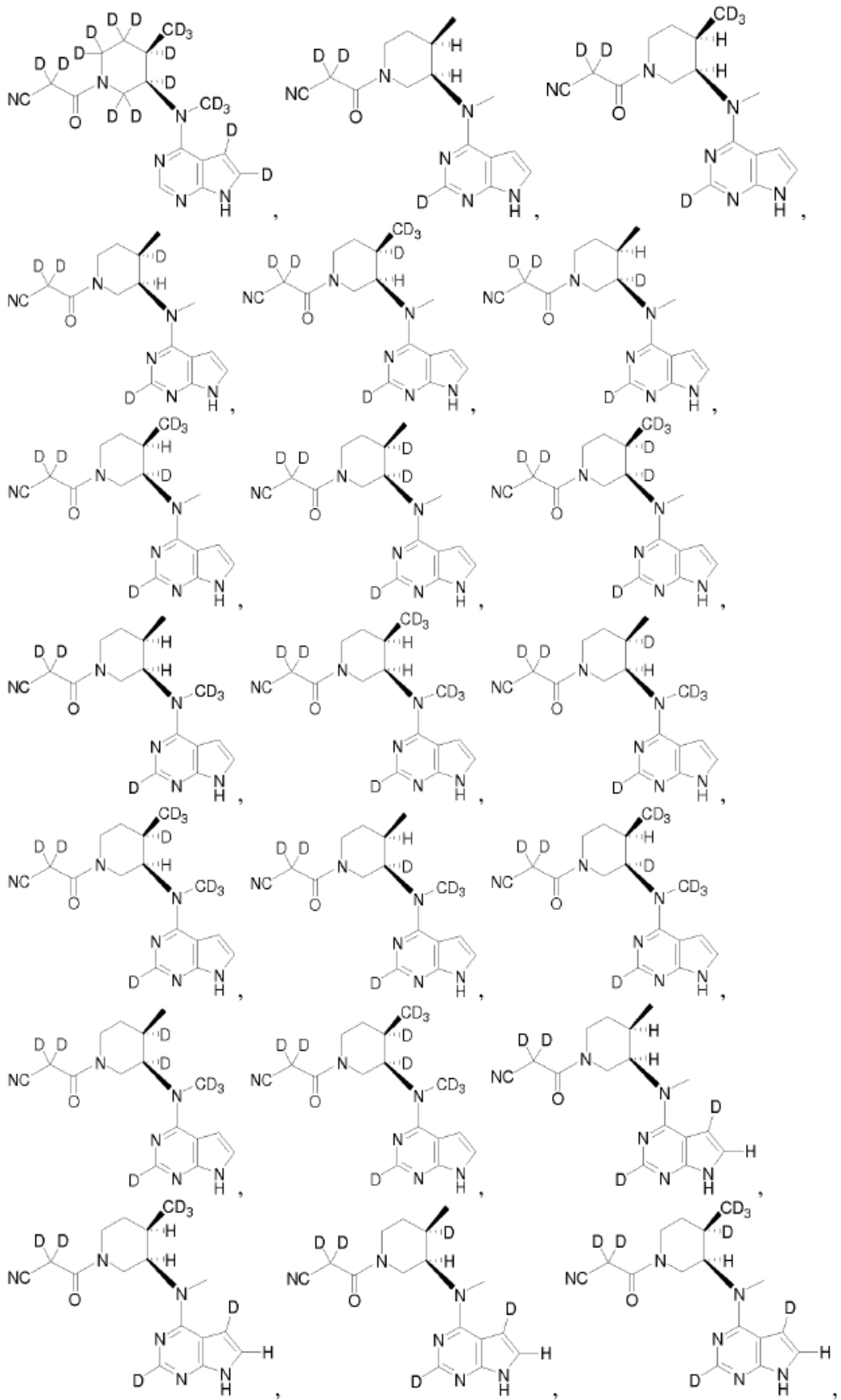


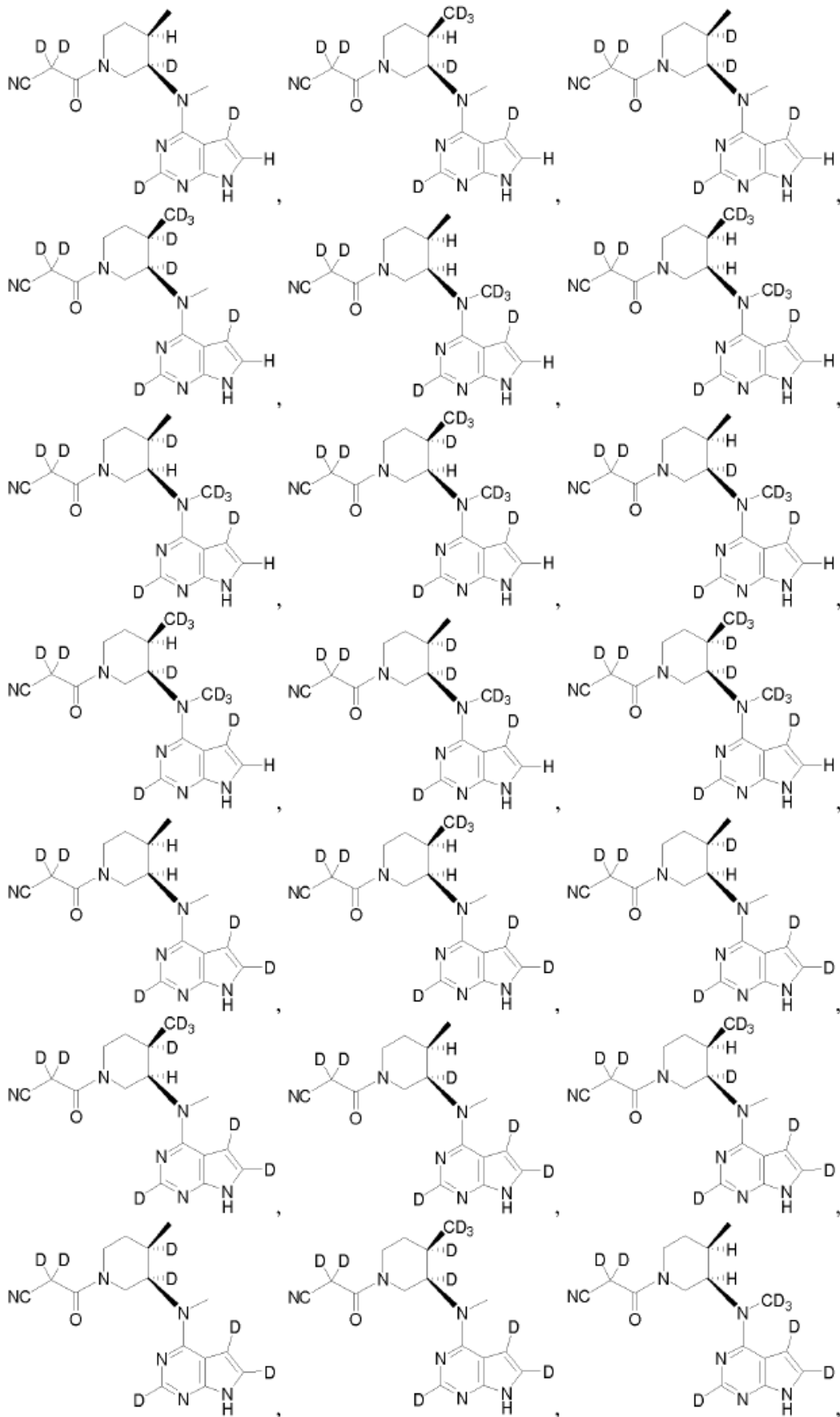


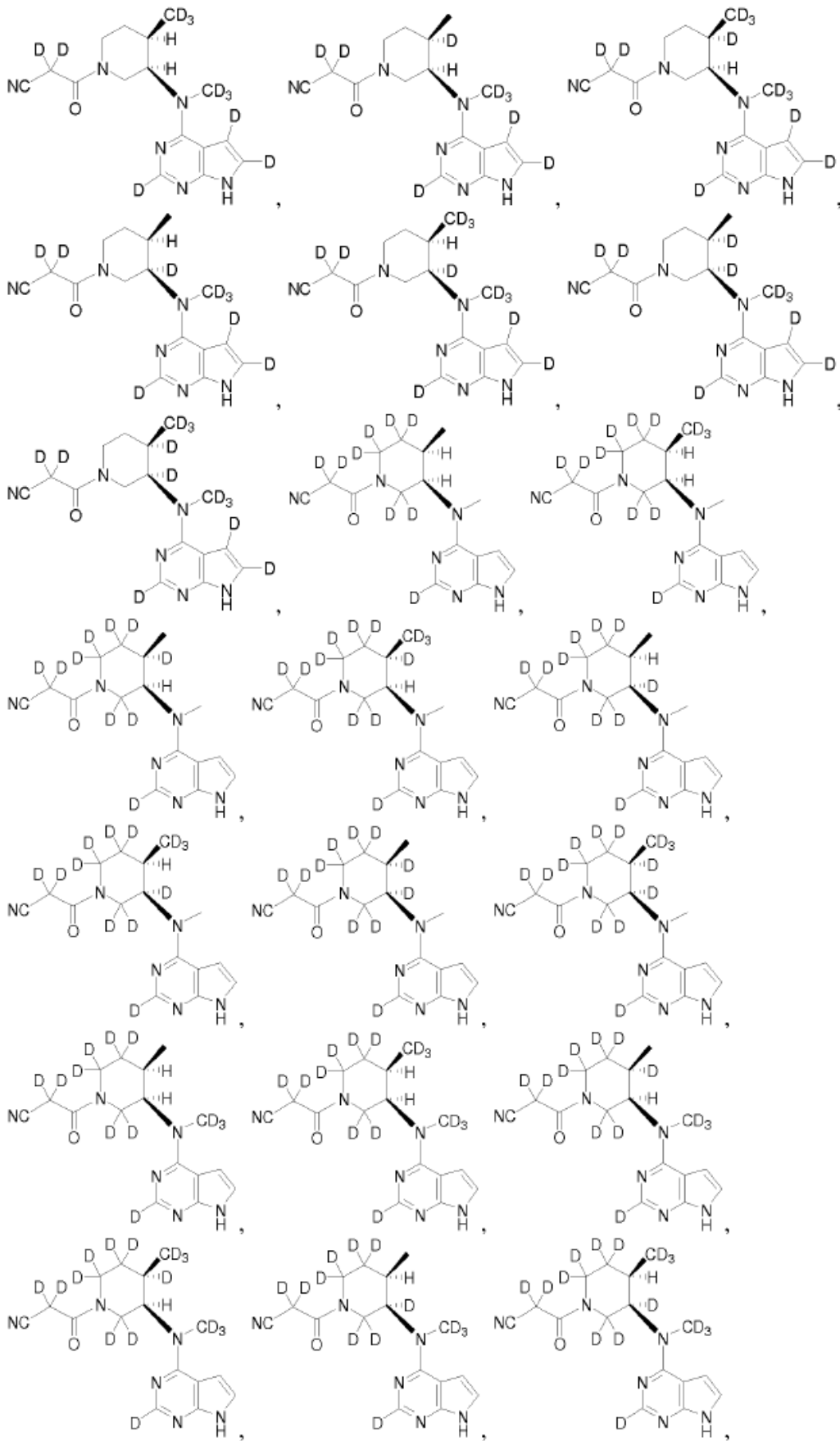


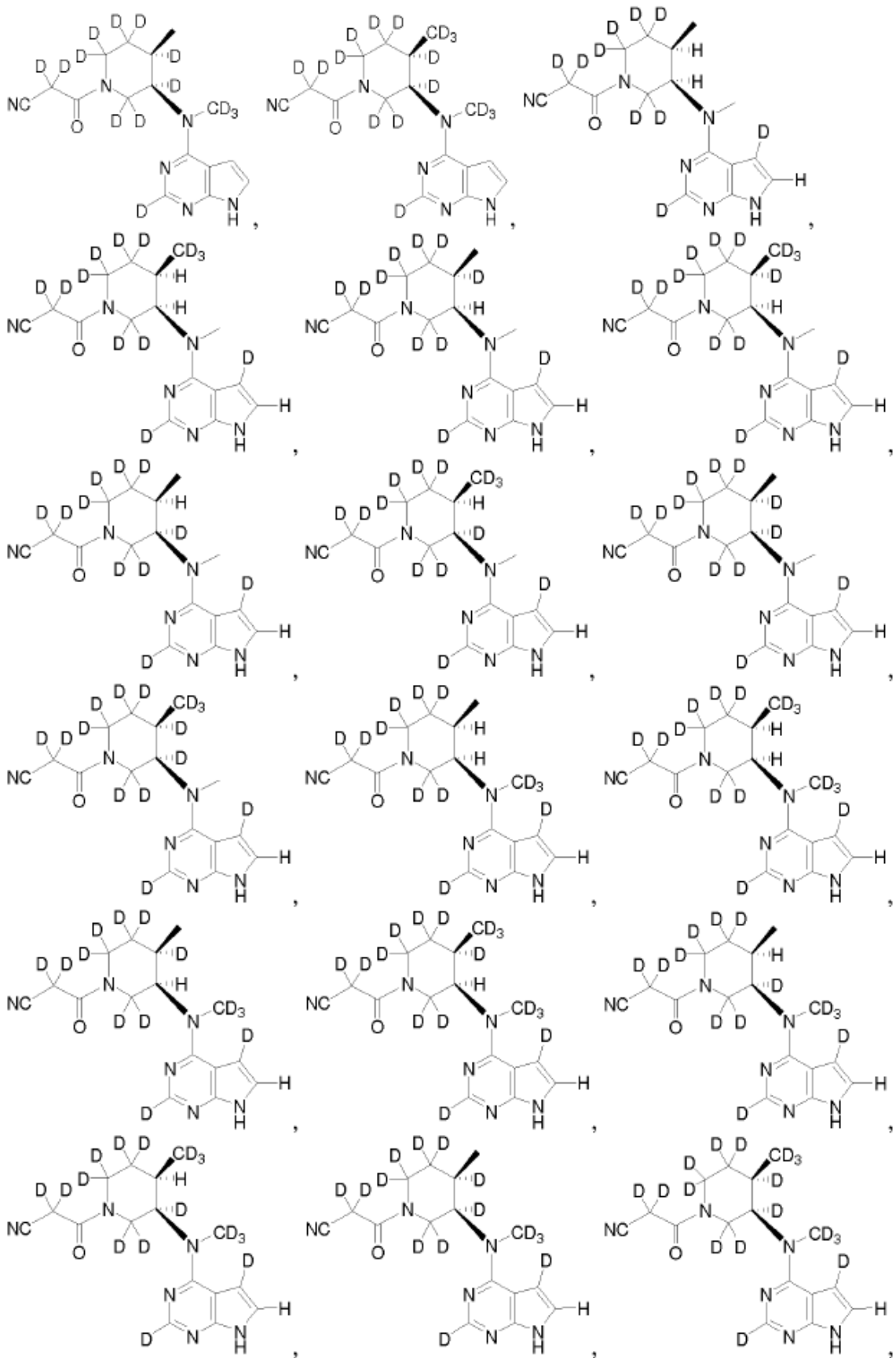


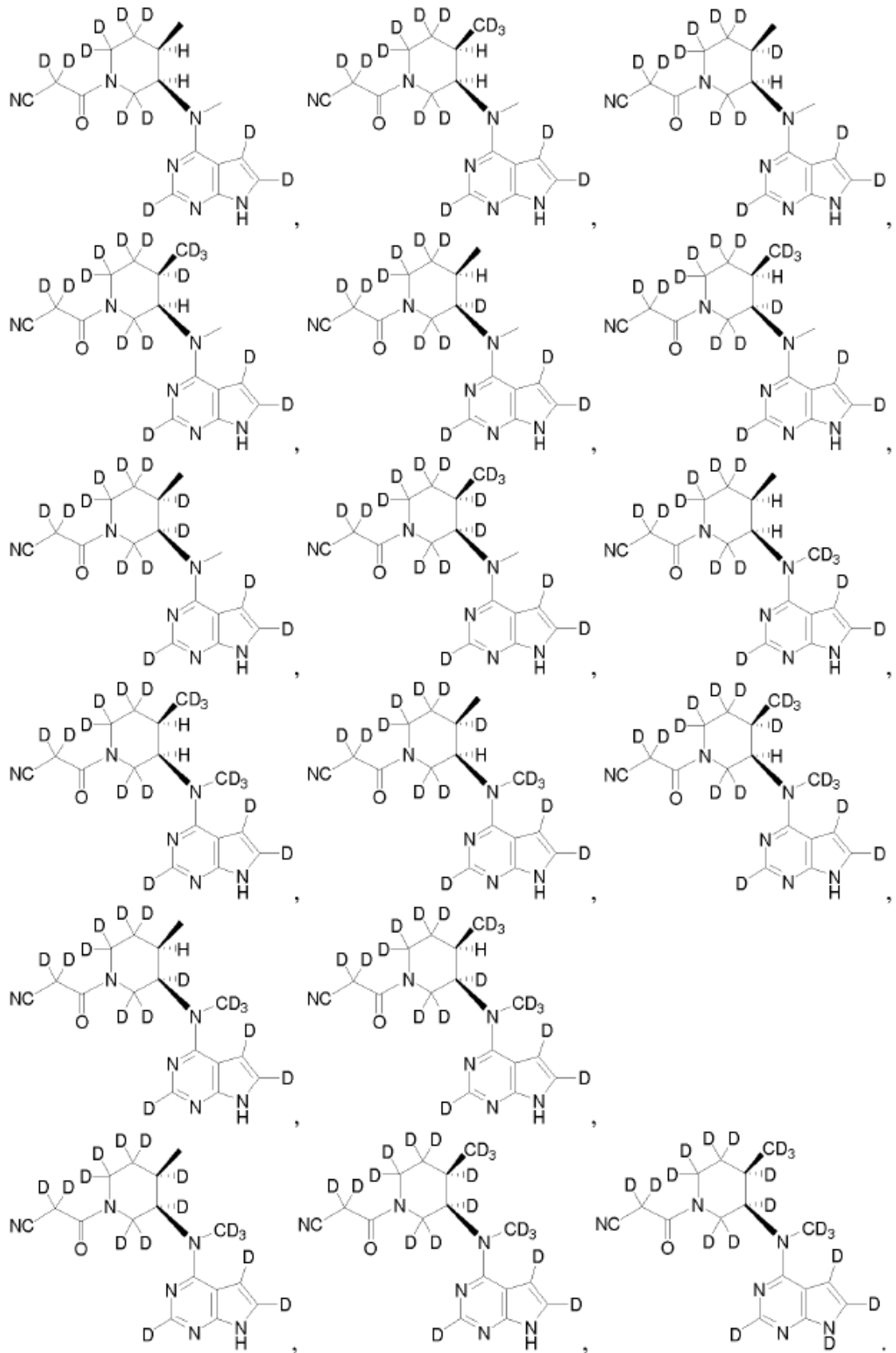


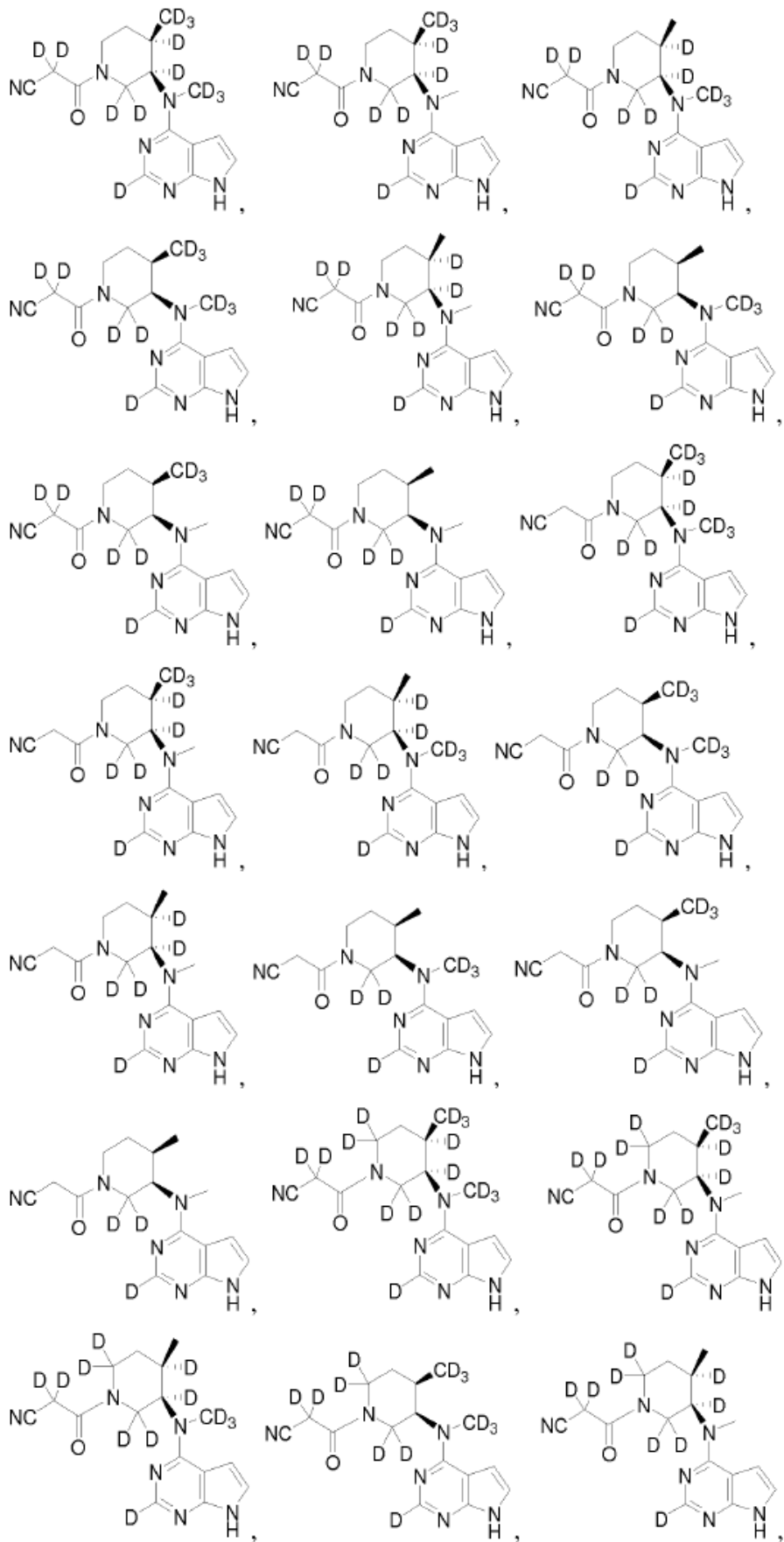


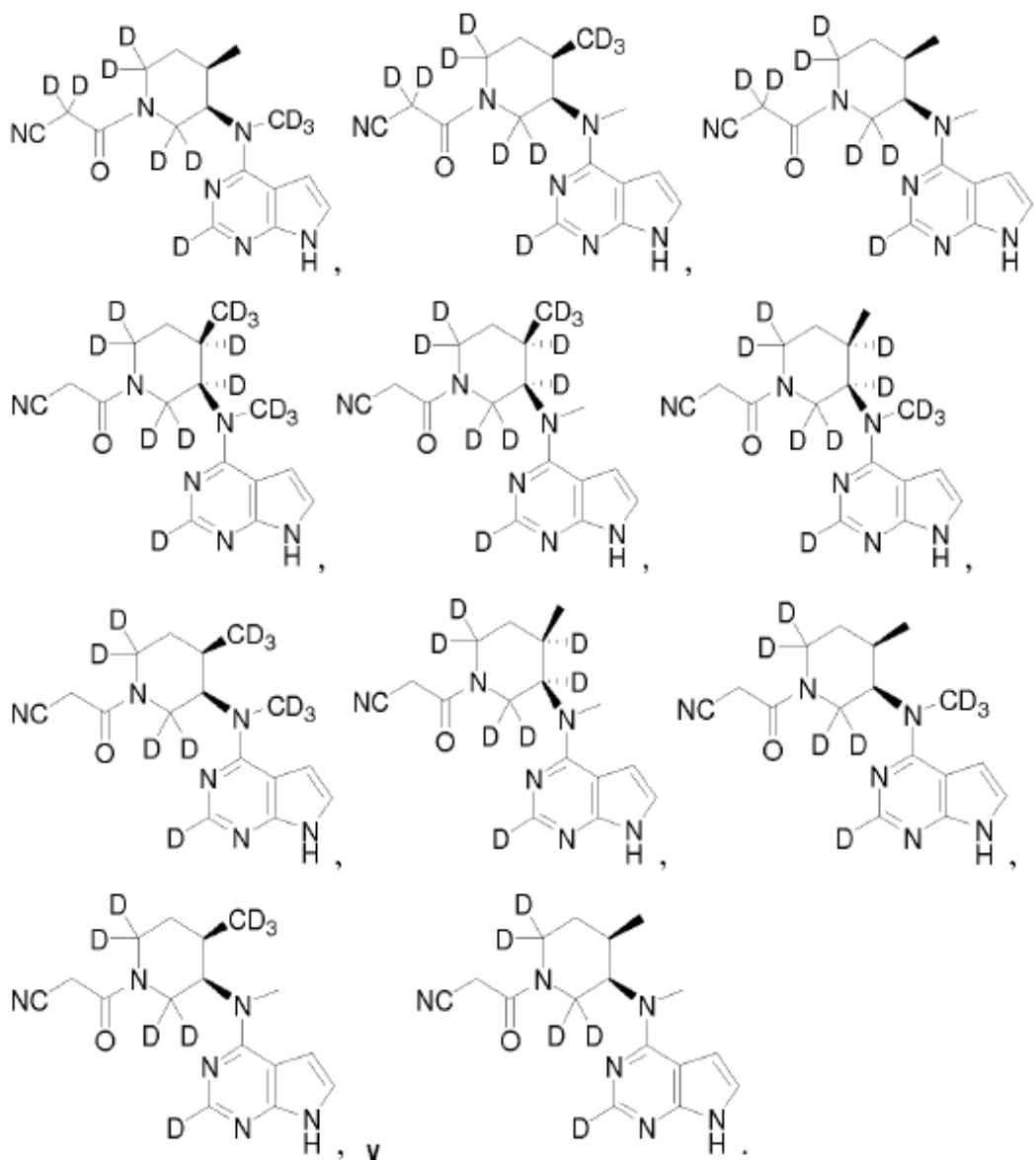












Los cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos descritos en esta memoria en comparación con sus análogos enriquecidos de forma no isotópica pueden mostrarse usando los siguientes ensayos. Los compuestos enumerados anteriormente que todavía no se han hecho y/o evaluado se predice que han cambiado propiedades metabólicas como se muestra por uno o más de estos ensayos también.

Ensayos de actividad biológica

Ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano (HLM) *in vitro*

Los ensayos de estabilidad microsomal del hígado se llevaron a cabo con 4 mg por mL de proteína de microsoma hepático con un sistema de generación de NADPH (NADPH 8,8 mM, glucosa-6-fosfato 102,4 mM, 24 unidades por mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y cloruro de magnesio 13,2 mM) en bicarbonato sódico al 2%. Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones en acetonitrilo-agua al 20% y se añadieron a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final 5 microgramos por mL) y se incubaron a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo sería <1%. Se tomaron alícuotas (50 µL) en tiempos de 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo frío con hielo (200 µL) para parar las reacciones. Las muestras se centrifugaron a 12.000 RPM durante 10 minutos para precipitar proteínas. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos microcentrífugos y se almacenaron para el análisis LC/MS/MS de la vida media de degradación de los compuestos de ensayo. Se ha encontrado así que ciertos compuestos enriquecidos isotópicamente descritos en esta memoria que se han ensayado en este ensayo mostraron una vida media de degradación aumentada en comparación del fármaco enriquecido no isotópicamente. Las vidas medias de degradación de los Ejemplo 1-5 (CP-690550 y análogos de CP-690550 enriquecidos isotópicamente) por HLM se muestran en la Tabla 1.

Resultados de ensayo de estabilidad de HLM *in vitro*

	% de aumento de vida media de degradación de HLM			
	-50%-0%	0%-50%	50%-100%	>100%
Ejemplo 1	+			
Ejemplo 2			+	
Ejemplo 3		+		
Ejemplo 4		+		
Ejemplo 5		+		

Tabla 1

Metabolismo *in vitro* que usa enzimas de citocromo P₄₅₀ humano

- 5 Las enzimas de citocromo P₄₅₀ se expresan a partir del correspondiente ADNc humano usando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciences, San José, CA). Una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, 0,4 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto como se describe en esta memoria, el correspondiente compuesto enriquecido no isotópicamente o patrón o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) se incubaba a 37°C durante 20 minutos. Después de la incubación, la reacción se para mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo al 94% /ácido acético glacial al 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94% /ácido acético glacial al 6%) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analiza por HPLC/MS/MS.

Citocromo P ₄₅₀	Patrón
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenac
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Cloroxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C]-ácido láurico

15 Inhibición de monoamina oxidasa A y cambio oxidativo

El procedimiento se lleva a cabo usando los métodos descritos por Weyler et al., *Journal of Biological Chemistry* 1985, 260, 13199-13207.

- 20 La actividad de monoamina oxidasa A se mide de forma espectrofotométrica monitorizando el aumento en la absorbancia a 314 nm en la oxidación de quinuramina con formación de 4-hidroxiquinolina. Las medidas se llevaron a cabo, a 30°C, en tampón fosfato sódico 50 mM, pH 7,2, que contiene 0,2% de Tritón X-100 (tampón de ensayo de monoamina oxidasa), más quinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en volumen total de 1 mL.

Inhibición de monoamina oxidasa B y cambio oxidativo

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* 1998, 31(5), 187-192.

Detectar CP-690550 y sus metabolitos por LC-MS

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Lawendy et al., *J Clin Pharmacol* 2009, 49,423-429.

Cuantificar CP-690550 en sangre completa por LC-MS

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Paniagua et al., *Therapeutic Drug Monitoring* 2005, 27(5), 608-616.

5 Ensayo enzimático de la cinasa Janus 3

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en el documento US 6.627.754.

Ensayo enzimático de la cinasa Janus 3

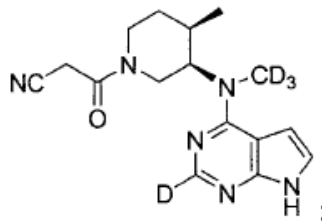
El procedimiento se lleva a cabo como se describe en el documento WO 2003/048162.

Inhibición de la proliferación de blastos de células T dependientes de IL-2 humano

10 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en el documento WO 2003/048162.

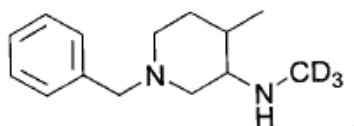
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1 en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento en deuterio de no menos que aproximadamente 50%.
3. El compuesto según la reivindicación 1 en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento en deuterio de no menos que aproximadamente 98%.
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en rechazo de trasplante renal, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del ojo seco, asma y rechazo del trasplante.
- 15 6. El compuesto para el uso según la reivindicación 5 en donde el tratamiento comprende además la administración de un agente terapéutico adicional.
7. El compuesto para el uso según la reivindicación 6 en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en H⁺, inhibidores de K+ATPasa, modulador de movilidad alimentaria, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, analgésicos de anilida, agentes anti-reumáticos, glucocorticoides e inmunosupresores.
8. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:



20