



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0016263-9 B1

(22) Data do Depósito: 23/11/2000

(45) Data de Concessão: 26/07/2016



(54) Título: COMPOSTOS PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 37/00

(30) Prioridade Unionista: 10/12/1999 US 60/170,179

(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC.

(72) Inventor(es): TODD ANDREW BLUMENKOPF, MARK EDWARD FLANAGAN, MICHEL JOHN MUNCHHOF

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS"**.

Fundamento da Invenção

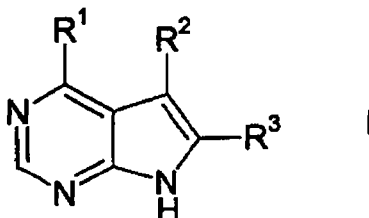
5 A presente invenção refere-se a compostos pirrolo[2,3-d]-pirimidina que são inibidores das proteína cinases, como a enzima Janus Kinase 3 (adiante também designada por JAK3) e como tal são uma terapia útil como agentes imunossupressores para o transplante de órgãos, xeno-transplantação, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes do
10 Tipo I e complicações devidas à diabetes, câncer, asma, dermatites atópicas, distúrbios de tireóide auto-imune, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia e outras indicações onde a imunossupressão seria desejável.

 Esta invenção também refere-se a um método de usar esses
15 compostos no tratamento das indicações acima referidas em mamíferos, especialmente nos seres humanos, e a composições farmacêuticas úteis para esse fim.

 JAK3 é um membro da família Janus das proteína cinases. Embora os outros membros desta família sejam expressos por essencialmente
20 todos os tecidos, a expressão JAK3 é limitada às células hematopoéticas. Isto é consistente com o seu papel essencial de emitir sinais através dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 por associação não-covalente de JAK3 com a cadeia gama comum a estes receptores de multicanais. As populações de pacientes XSCID foram identificadas com níveis gravemente
25 reduzidos de proteína JAK3 ou com defeitos genéticos na cadeia gama comum, sugerindo que a imunossupressão deveria resultar do bloqueamento de sinais através da via JAK3. Estudos em animais sugeriram que a JAK3 não só desempenha um papel crítico na maturação dos linfócitos B e T mas que a JAK3 é constitutivamente necessária para manter a função das células
30 T. A modulação da atividade imunitária através deste novo mecanismo pode provar ser útil no tratamento dos distúrbios proliferativos das células T como a rejeição de transplantes e as doenças auto-imunes.

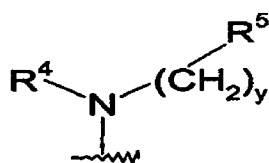
Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula



ou o seu sal farmacologicamente aceitável; onde

R¹ é um grupo da fórmula

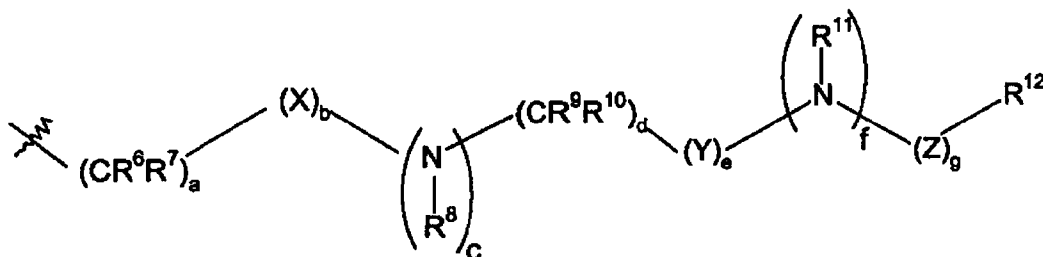


5 onde y é 0, 1 ou 2;

R⁴ é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonil, alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆) onde os grupos alquila, alquenila e alquinila são opcionalmente substituídos por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, alcóxi(C₁-C₄), acilóxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, nitro, alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆) ou acil(C₁-C₆)-amino; ou R⁴ é cicloalquil(C₃-C₁₀) onde o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, acilóxi(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂ amino, ciano, ciano-alquil(C₁-C₆), trifluorometil-alquil(C₁-C₆), nitro, nitro-
15 alquil(C₁-C₆) ou acil(C₁-C₆)-amino;

R⁵ é heterocicloalquil(C₂-C₉) onde os grupos heterocicloalquila devem ser substituídos por um a cinco carbóxi, ciano, amino, deutério, hidróxi, alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆), halo, acil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, amino- alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alque-
20 nil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino, amino-alquil(C₁-C₆), hidróxi-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-alquil(C₁-C₆), acilóxi(C₁-C₆)-alquil(C₁-C₆), nitro, ciano-alquil(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆), nitro-alquil(C₁-C₆), trifluorometila, trifluorometil-alquil(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, amino-acil(C₁-C₆), amino-acil(C₁-C₆)-alquil

- (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acil(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acil(C₁-C₆), R¹⁵ R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquil(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquil(C₁-C₆) onde m é 0, 1 ou 2 e R¹⁵ e R¹⁶ são, cada, independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou alquil(C₁-C₆); ou um grupo da fórmula



II

- onde a é 0, 1, 2, 3 ou 4;
 b, c, e, f e g são, cada, independentemente, 0 ou 1;
 d é 0, 1, 2, ou 3;
 X é S(O)_n onde n é 0, 1 ou 2; oxigênio, carbonila ou -C(=N-
 10 ciano)-;
 Y é S(O)_n onde n é 0, 1 ou 2; ou carbonila; e
 Z é carbonila, C(O)O-, C(O)NR- ou S(O)_n onde n é 0, 1 ou 2;
 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são, cada, independentemente selecio-
 nados a partir do grupo consistindo em hidrogênio ou alquil(C₁-C₆) opcio-
 15 nalmente substituído por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, acilóxi(C₁-C₆),
 acil(C₁-C₆)-amino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, ciano, ciano-
 alquil(C₁-C₆), trifluorometil-alquil(C₁-C₆), nitro, nitro-alquil(C₁-C₆), ou acil(C₁-C₆)-
 amino;
 R¹² é carbóxi, ciano, amino, oxo, deutério, hidróxi, trifluorometila,
 20 alquil(C₁-C₆), trifluorometil-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆), halo, acil(C₁-C₆), al-
 quil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, amino-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-
 CO-NH, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)
 amino, hidróxi-alquil-(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-alquil(C₁-C₆), acilóxi(C₁-C₆)-alquil
 (C₁-C₆), nitro, ciano-alquil(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆), nitro-alquil(C₁-C₆), tri-
 25 fluorometila, trifluorometil-alquil(C₁-C₆), acil(C₁-C₆)-amino, acil(C₁-C₆)-amino-

alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-acil(C₁-C₆)-amino, amino-acil(C₁-C₆), amino-acil(C₁-C₆)-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-amino-acil(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acil(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-alquil(C₁-C₆), R¹⁵C(O)NH, R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, alquil(C₁-C₆)-S(O)_m-alquilo(C₁-C₆),
 5 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m-alquil(C₁-C₆), R¹⁵S(O)_m R¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquil(C₁-C₆) onde m é 0, 1 ou 2 e R¹⁵ e R¹⁶ são, cada, independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou alquil(C₁-C₆);

R² e R³ são, cada, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, amino, halo, hidróxi, nitro, carbóxi,
 10 xi, alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), trifluorometila, trifluorometóxi, alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₁₀) onde os grupos alquil, alcóxi ou cicloalquila são opcionalmente substituídos por um a três grupos selecionados a partir de halo, hidróxi, carbóxi, amino alquil(C₁-C₆)-tio, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, heteroaril(C₅-C₉), heterocicloalquil(C₂-C₉), cicloalquil(C₃-C₉)
 15 ou aril(C₆-C₁₀); ou R² ou R³ são, cada, independentemente, cicloalquil(C₃-C₁₀), cicloalcóxi(C₃-C₁₀), alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, aril(C₆-C₁₀)-amino, alquil(C₁-C₆)-tio, aril(C₆-C₁₀)-tio, alquil(C₁-C₆)-sulfinila, aril(C₆-C₁₀)-sulfinila, alquil(C₁-C₆)-sulfonila, aril(C₆-C₁₀)-sulfonila, acil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-, heteroaril(C₅-C₉), heterocicloalquil(C₂-C₉)
 20 ou aril(C₆-C₁₀) onde os grupos heteroarila, heterocicloalquila e arila são opcionalmente substituídos por um a três halo, alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH-alcóxi(C₁-C₆), carbóxi, carbóxi-alquil(C₁-C₆), carbóxi-alcóxi(C₁-C₆), benziloxicarbonil-alcóxi(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-carbonil-alcóxi(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀), amino, amino-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-carbonilamino, aril(C₆-C₁₀)-alcóxi(C₁-C₆)-carbonilamino, alquil(C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquil(C₁-C₆)-amino-alquil(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-alquil(C₁-C₆), hidróxi, alcóxi(C₁-C₆), carbóxi, carbóxi-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-carbonila, alcóxi(C₁-C₆)-carbonil-alquil(C₁-C₆), alcóxi(C₁-C₆)-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquil(C₅-C₉), amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-CO-NH-, (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-, aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-, heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-, alquil(C₁-C₆)-amino-

CO-NH-alquil(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-CO-NH-alquil(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-amino-CO-NH-alquil(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉)-amino-CO-NH-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonila, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonil-amino-alquil(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-sulfonila, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino, aril(C₆-C₁₀)-sulfonilamino-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino-alquil(C₁-C₆), heteroaril(C₅-C₉) ou heterocicloalquil(C₂-C₉).

A presente invenção também refere-se aos sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I. Os ácidos que foram usados para preparar os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de base desta invenção anteriormente referidos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis como os de cloridrato, bromidrato, iodrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartarato, bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato, isto é, sais de [1'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)].

A invenção também refere-se a sais de adição de base de fórmula I. As bases químicas que podem ser usadas como reagentes para preparar sais de base farmaceuticamente aceitáveis daqueles compostos de fórmula I que são acídicos por natureza são os que formam sais de base não tóxicos com esses compostos. Esses sais de base não tóxicos incluem, mas não limitam-se a, todos os que derivam de cátions farmacologicamente aceitáveis como cátions de metal alcalino (por exemplo, potássio e sódio) e cátions de metal alcalino-terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), amônio ou sais de adição de amina solúveis em água como N-metilglucamina (meglumina), e o alcanolamônio inferior e outros sais de base de aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis.

O termo "alquila" tal como é aqui usado, salvo indicação em contrário inclui radicais de hidrocarboneto monovalente saturados tendo porções lineares ou ramificadas ou combinações das mesmas.

O termo "alcóxi", tal como é aqui usado, inclui grupos O-alquila

onde "alquila" é atrás definido.

O termo "halo", tal como é aqui usado, salvo indicação em contrário, inclui fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos desta invenção podem conter ligações duplas.

- 5 Quando essas ligações estão presentes, os compostos da invenção existem como configurações cis e trans e como misturas das mesmas.

Salvo indicação em contrário, os grupos alquila e alquenila aqui referidos, bem como as porções alquila de outros grupos aqui referidos (por exemplo, alcóxi), podem ser lineares ou ramificados, e podem também ser
10 cíclicos (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptila) ou ser lineares ou ramificados e conter porções cíclicas. Salvo indicação em contrário, halogênio inclui fluoro, cloro, bromo e iodo.

Heterocicloalquil(C₂-C₉), quando aqui usado, refere-se a pirrolidinil, tetrahydrofuranila, dihydrofuranila, tetrahydropiranila, piranila, tiopiranila,
15 aziridinila, oxiranila, metilenodioxila, cromonila, isoxazolidinila, 1,3-oxazolidin-3-ila, isotiazolidinila, 1,3-tiazolidin-3-ila, 1,2-pirazolidin-2-ila, 1,3-pirazolidin-1-ila, piperidinila, tiomorfolinila, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ila, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ila, tetrahydrotiadiazinila, morfolinila, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ila, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ila, tetrahydroazopinila, piperazinila, cromanila, etc. O versado na técnica compreenderá que a ligação dos referidos anéis de heterocicloalquil(C₂-C₉) se faz através de um carbono ou de um heteroátomo de nitrogênio com hibridação sp³.

Heteroaril(C₂-C₉), quando aqui usado, refere-se a furila, tienila, tiazolila, pirazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, pirrolila, triazolila, tetrazolila, imidazolila, 1,3,5-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,3,5-tiadiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, 1,2,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, 1,3,5-triazinila, pirazolo[3, 4-b]piridinila, cinolinila, pteridinila, purinila, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinila, benzo[b]tiofenila, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzimidazolila, tianaftenila, isotianaftenila,
30 benzofuranila, isobenzofuranila, isoindolila, indolila, indolizinila, indazolila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzoxazinila;

etc. Um versado na técnica compreenderá que a ligação dos referidos anéis de heterocicloalquil(C₂-C₉) se faz através de um átomo de carbono ou de um heteroátomo de nitrogênio com hibridização sp³.

Aril(C₆-C₁₀) quando aqui usado refere-se a fenila ou naftila.

5 Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados em uma forma farmacêuticamente aceitável quer por si mesmo ou em combinação com um ou mais agentes adicionais que modulam o sistema imunitário de um mamífero ou com agentes antiinflamatórios. Estes agentes podem incluir, mas não limitam-se a, ciclosporina A (por exemplo, Sandimmune® ou
10 Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desóxiespergualina, Micofenolato (por exemplo, Cellcept®), azatioprina (por exemplo, Imuran®), daclizumab (por exemplo Zenapax®). OKT3 (por exemplo Orthoclone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam e esteróides antiinflamatórios (por exemplo, prednisolona ou dexametasona). Es-
15 tes agentes podem ser administrados como parte das mesmas formas de doseamento ou em separado, pelas mesmas vias de administração, ou outras, e nos mesmos programas de administração, ou outros, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Os compostos desta invenção incluem todos os isômeros con-
20 formacionais (por exemplo, isômeros cis e trans. Os compostos da presente invenção têm centros assimétricos e, portanto, existem em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Esta invenção refere-se ao uso de todos os isômeros e estereo-isômeros ópticos dos compostos da presente invenção e suas misturas e a todas as composições farmacêuticas e métodos de
25 tratamento que podem utilizá-los ou contê-los. A este respeito, a invenção inclui ambas as configurações E e Z. Os compostos de fórmula I podem também existir como tautômeros. Esta invenção refere-se ao uso de todos esses tautômeros e suas misturas.

Esta invenção também abrange as composições farmacêuticas
30 contendo pró-drogas de compostos da fórmula I. Esta invenção também abrange métodos de tratar ou prevenir distúrbios que podem ser tratados ou evitados pela inibição das proteína cinases, como a enzima Janus Kinase 3

compreendendo a administração de pró-drogas de compostos da fórmula I. Os compostos de fórmula I tendo os grupos livres amino, amido, hidróxi ou carboxílicos, podem ser convertidos em pró-drogas. As pró-drogas incluem compostos onde um resíduo de aminoácido ou uma cadeia de polipeptídeo

5 de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido que são covalentemente ligados através de ligações de peptídeo até grupos livres amino, hidróxi ou de ácido carboxílico de compostos de fórmula I. Os resíduos de amino-ácido incluem os 20 aminoácidos que existem na natureza, comumente designados por símbolos de três letras e também incluem 4-

10 hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metiltistidina, norvli-
na, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homo-
serina, ornitina e metioína-sulfona. As pró-drogas também incluem com-
postos onde os carbonatos, carbamatos, amidas e ésteres alquílicos que
estejam covalentemente ligados aos atrás referidos substituintes de fórmula

15 I através da cadeia lateral de pró-droga no carbono do carbonila.

Os compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 0; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 0; d é 1; e é 0; f é 0, e g é 0.

20 Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 1; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é -C(=N=ciano)-; c é 1; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

25 Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 0; c é 0; d é 0; e é 0; f é 0; g é 1; e Z é -C(O)-O-.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; n é 2; c é 0; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; n é 2; c é 0; d é 2; e é 0; f é 1; g é 1; e Z é carbonila.

30 Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; n é 2; c é 0; d é 2; e é 0; f é 1; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde

a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 1; d é 0; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; n é 2; c é 1; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde
5 a é 1; b é 1; X é carbonila; c é 1; d é 0; e é 0; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; c é 0; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é S(O)_n; c é 0; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 1; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde
10 a é 0; b é 1; X é oxigênio; c é 0; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 1; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é oxigênio; c é 0; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde
15 a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 1; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; f é 0; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde a é 0; b é 1; X é carbonila; c é 1; d é 1; e é 1; Y é S(O)_n; n é 2; f é 1; e g é 0.

Outros compostos preferidos de fórmula I incluem aqueles onde R¹² é ciano, trifluorometila, alquila(C₁-C₆), trifluorometil-alquil(C₁-C₆), alquil
20 (C₁-C₆)-amino, (alquil(C₁-C₆))₂amino, alquínil(C₂-C₆), ciano-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m onde m é 0, 1 ou 2:

Os compostos preferidos específicos de fórmula I incluem aqueles onde o referido composto é selecionado a partir do grupo consistindo em:

25 Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonyl)piperidin-3-il]-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

Éster metílico do ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico;

3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

30 Dimetilamida do ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico;

Éster etílico do ácido ({4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carbonil}-amino)-acético;

3-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila;

5 3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(5-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

1-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-but-3-in-1-ona;

10 1-{3-[(5-Cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

1-{3-[(5-Fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

N-ciano-4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-N'-propilpiperidina-1-carboxamidina; e

15 N-ciano-4,N',N'-Trimetil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxamidina.

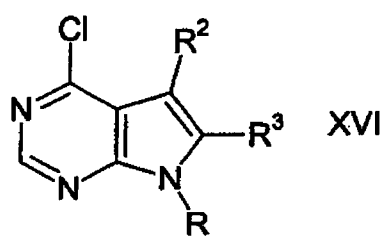
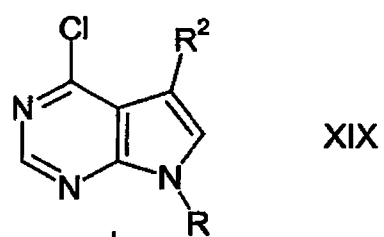
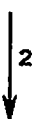
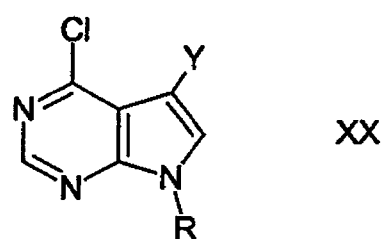
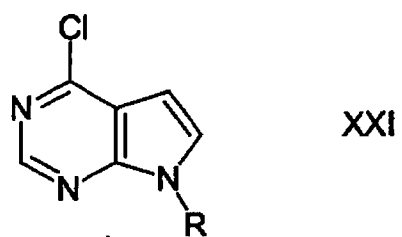
A presente invenção também refere-se a uma composição farmacêutica para (a) tratar ou evitar um distúrbio ou condição selecionado a partir da rejeição de um transplante de órgão, xeno-transplantação, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes de Tipo I e complicações a partir de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia, e outras doenças auto-imunes ou (b) inibir as proteínas cinases ou Janus Kinase 3 (JAK3) em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo uma quantidade de um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, eficaz nesse tipo de distúrbios ou condições e um veículo farmacêuticamente aceitável.

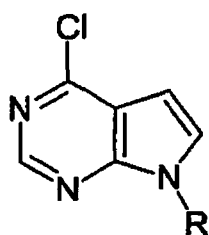
A presente invenção também refere-se a um método para a inibição das cinases da tirosina protéica ou Janus Kinase 3 (JAK3) em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também refere-se a um método para tratar ou evitar um distúrbio ou condição selecionados a partir da rejeição de um transplante de órgão, xeno-transplantação, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes de Tipo I e complicações a partir de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia, e outras doenças auto-imunes em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, eficaz no tratamento dessa condição.

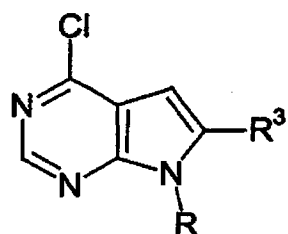
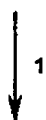
Descrição Detalhada da Invenção

Os seguintes Esquemas de reação ilustram a preparação dos compostos da presente invenção. Salvo indicação em contrário, R^2 , R^3 , R^4 e R^5 nos Esquemas de reação e a subsequente argumentação são como acima definidos.

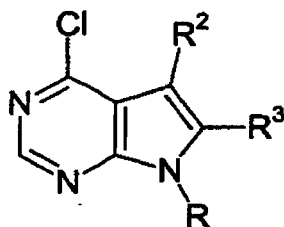
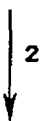
Preparação A

Preparação B

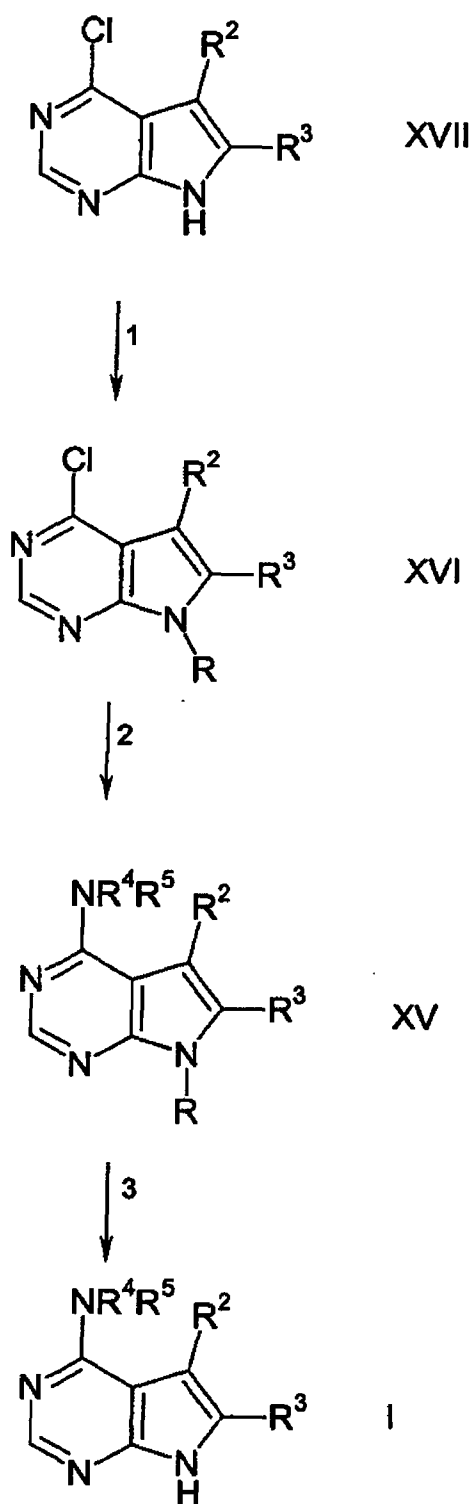
XXI

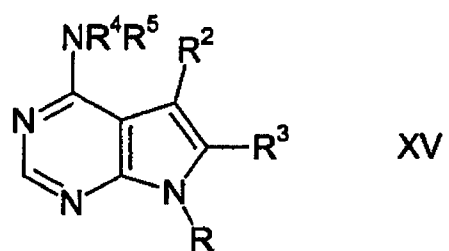
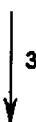
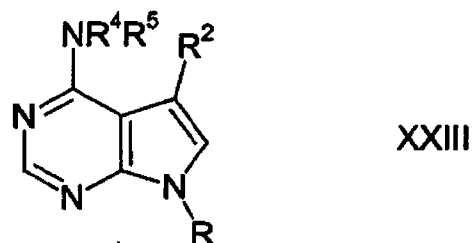
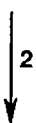
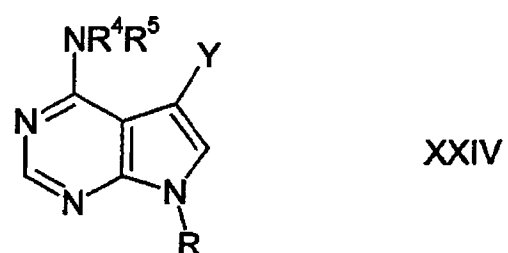
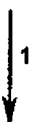
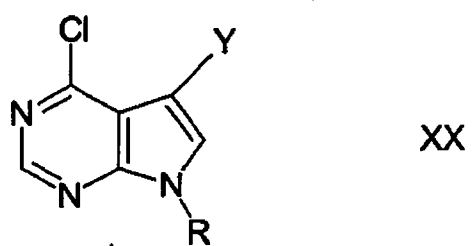


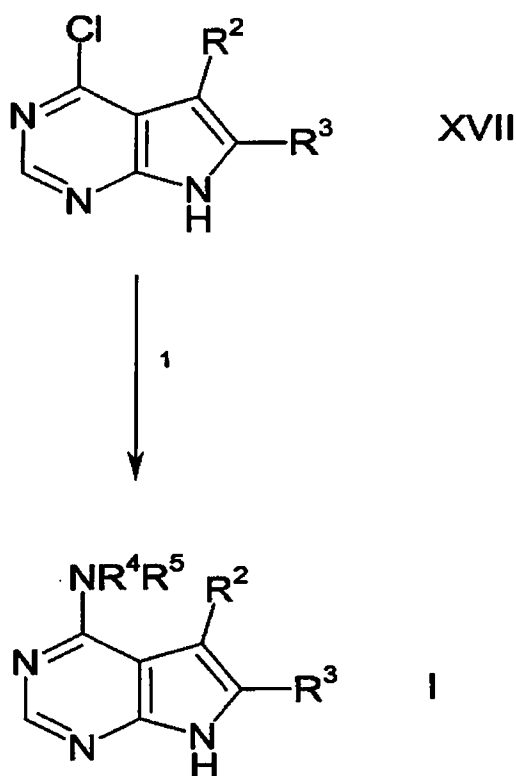
XXII



XVI

Esquema 1

Esquema 2

Esquema 3

Na reação 1 da Preparação A, o composto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, onde R é hidrogênio ou um grupo protetor como benzenossulfonila ou benzila é convertido no composto de 4-cloro-5-halo-

5 pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, onde Y é cloro, bromo ou iodo, fazendo reagir XXI com N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida ou N-iodosuccinimida. A mistura de reação é aquecida até refluxo, em clorofórmio, durante um período entre cerca de 1 hora e cerca de 3 horas, preferivelmente cerca de 1 hora. Alternativamente, na reação 1 da Preparação A, a

10 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI, onde R é hidrogênio, é convertida na correspondente 4-cloro-5-nitropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, onde Y é nitro, fazendo reagir XXI com ácido nítrico em ácido sulfúrico a uma temperatura entre cerca de -10°C até cerca de 10°C, preferivelmente cerca de 0°C, durante um período entre cerca de 5 minutos e cerca de 15

15 minutos, preferivelmente cerca de 10 minutos. O composto de fórmula XXI, onde Y é nitro é convertido na correspondente 4-cloro-5-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina da fórmula XX, onde Y é amino, fazendo reagir XXI sob uma

variedade de condições do conhecimento do versado na técnica como a hidrogenólise por paládio ou cloreto de estanho(IV) e ácido clorídrico.

Na reação 2 de Preparação A, o composto de 4-cloro-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX, onde R é hidrogênio, é convertido no correspondente composto de fórmula XIX, onde R² é alquil(C₁-C₆) ou benzila, fazendo tratar XX com N-butil-lítio, a uma temperatura de cerca de -78°C, e reagir o intermediário do diânion assim formado com um haleto de alquila ou haleto de benzila a uma temperatura entre cerca de -78°C e temperatura ambiente, preferivelmente temperatura ambiente. Alternativamente, o diânion assim formado é feito reagir com oxigênio molecular para formar o correspondente composto de 4-cloro-5-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XIX, onde R² é hidróxi. O composto de fórmula XX, onde Y é bromo ou iodo e R é benzenossulfonato, é convertido no composto de fórmula XIX, onde R² é aril(C₆-C₁₂) ou vinila, fazendo tratar XX com N-butil-lítio, a uma temperatura de cerca de -78°C, seguida pela adição de cloreto de zinco, a uma temperatura de cerca de -78°C. O correspondente intermediário de organo-zinco assim formado é então feito reagir com iodeto de arila ou iodeto de vinila na presença de uma quantidade catalítica de paládio. A mistura de reação é agitada a uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca de 80°C, preferivelmente cerca de 70°C, durante um período entre cerca de 1 hora e cerca de 3 horas, preferivelmente cerca de 1 hora.

Na reação 3 da Preparação A, o composto de fórmula XIX é convertido no correspondente composto de fórmula XVI fazendo tratar XIX com N-butil-lítio, diisopropilamina de lítio ou hidreto de sódio, a uma temperatura de cerca de -78°C, na presença de um solvente aprótico polar, como tetrahidrofurano. O intermediário aniônico assim formado é ainda feito reagir com (a) haleto de alquila ou haleto de benzila, a uma temperatura entre cerca de -78°C e temperatura ambiente, preferivelmente -78°C, onde R³ é alquila ou benzila; (b) um aldeído ou cetona, a uma temperatura entre cerca de -78°C e temperatura ambiente, preferivelmente -78°C, onde R³ é alcóxi; e (c) cloreto de zinco, a uma temperatura entre cerca de -78°C e temperatura ambiente, preferivelmente -78°C, e o correspondente intermediário de orga-

no-zinco assim formado é então feito reagir com iodeto de arila ou iodeto de vinila na presença de uma quantidade catalítica de paládio. A resultante mistura de reação é agitada a uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca de 80°C, preferivelmente cerca de 70°C, durante um período entre cerca de 1 hora e cerca de 3 horas, preferivelmente cerca de 1 hora. Alternativa-
 5 mente, o ânion assim formado é feito reagir com oxigênio molecular para formar o correspondente composto de 4-cloro-6-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVI, onde R³ é hidróxi.

Na reação 1 da Preparação B, o composto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXI é convertido no correspondente composto de fórmula XXII, de acordo com o processo atrás descrito na reação 3 da Pre-
 10 paração A.

Na reação 2 da Preparação B, o composto de fórmula XXII é convertido no correspondente composto de fórmula XVI, de acordo com os processos atrás descritos nas reações 1 e 2 da Preparação A.
 15

Na reação 1 do Esquema 1, o composto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVII é convertido no correspondente composto de fórmula XVI, onde R é benzenossulfonila ou benzila, fazendo tratar XVII com cloreto de benzenossulfonila, cloreto de benzila ou brometo de benzila na
 20 presença de uma base, como hidreto de sódio ou carbonato de potássio, e um solvente aprótico polar, como dimetilformamida ou tetrahidrofurano. A mistura de reação é agitada a uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de 70°C, preferivelmente cerca de 30°C, durante um período entre cerca de 1 hora e cerca de 3 horas, preferivelmente cerca de 2 horas.

Na reação 2 do Esquema 1, o composto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XVI é convertido no correspondente composto de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XV fazendo acoplar XVI com uma amina da fórmula HNR⁴R⁵. A reação é efetuada em um solvente alcoólico, como terc-butanol, metanol ou etanol, ou outros solventes orgânicos de ele-
 25 vado ponto de ebulição, como dimetilformamida, trietilamina, 1,4-dioxano ou 1,2-dicloro-etano, a uma temperatura entre cerca de 60°C e cerca de 120°C, preferivelmente cerca de 80°C. Os tempos de reação típicos situam-se entre
 30

cerca de 2 horas e cerca de 48 horas, preferivelmente cerca de 16 horas. Quando R^5 é um nitrogênio contendo o grupo heterocicloalquila, cada nitrogênio deve ser protegido por um grupo de proteção como benzila. A remoção do grupo de proteção R^5 é efetuada sob condições apropriadas para esse particular grupo de proteção em uso que não afetará o grupo de proteção R no anel de pirrolo[2,3-d]pirimidina. A remoção do grupo de proteção R^5 , quando benzila, é efetuada em um solvente alcóolico, como etanol, na presença de hidrogênio e de um catalisador, como hidróxido de paládio sobre carbono. O nitrogênio R^5 contendo o grupo heterocicloalquílico assim formado pode ainda ser feito reagir com uma variedade de diferentes eletrófilos de fórmula II. Para a formação de uréia, os eletrófilos de fórmula II como isocianatos, carbamatos e cloretos de carbamoila são feitos reagir com o nitrogênio R^5 do grupo heteroalquílica em um solvente, como acetonitrila ou dimetilformamida, na presença de uma base, como carbonato de sódio ou potássio, a uma temperatura entre cerca de 20°C e cerca de 100°C durante um período entre cerca de 24 horas e cerca de 72 horas. Para a formação de amida e de sulfonamida, os eletrófilos de fórmula II, como cloretos de acila e cloretos de sulfonila, são feitos reagir com o nitrogênio R^5 do grupo heteroalquílica em um solvente como cloreto de metileno na presença de uma base como piridina a temperaturas ambiente durante um período entre cerca de 12 horas e cerca de 24 horas. A formação da amida pode também ser efetuada fazendo reagir um ácido carboxílico com o grupo heteroalquila na presença de uma carbodi-imida como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida em um solvente como cloreto de metileno a temperatura ambiente durante 12-24 horas. Para a formação de alquila, os eletrófilos de fórmula II, como amidas insaturadas α,β , ácidos, nitrilas, ésteres, e amidas α -halo, são feitas reagir com o nitrogênio R^5 do grupo heteroalquila em um solvente como metanol a temperatura ambiente durante um período entre cerca de 12 horas e cerca de 18 horas. A formação de alquila também pode ser efetuada pela reação de aldeídos com o grupo heteroalquila na presença de um agente de redução, como cianoboro-hidreto de sódio, em um solvente, como metanol, a temperatura ambiente durante um período

entre cerca de 12 horas e cerca de 18 horas.

Na reação 3 do Esquema 1, a remoção do grupo de proteção do composto de fórmula XV, onde R é benzenossulfonila, para produzir o correspondente composto de fórmula I, é efetuada fazendo tratar XV com uma
5 base alcalina, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em um solvente alcóolico, como metanol ou etanol, ou solventes mistos, como álcool/tetrahidrofurano ou álcool/água. A reação é efectuada a temperatura ambiente durante um período entre cerca de 15 minutos e cerca de 1 hora, preferivelmente 30 minutos. A remoção do grupo protetor a partir do com-
10 posto de fórmula XV, onde R é benzila, é conduzida fazendo tratar XV com sódio em amônia a uma temperatura de cerca de -78°C durante um período entre cerca de 15 minutos e cerca de 1 hora.

Na reação 1 do Esquema 2, o composto de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XX é convertido no correspondente composto de 4-aminopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXIV, de acordo com o procedi-
15 mento acima descrito na reação 2 do Esquema 1.

Na reação 2 do Esquema 2, o composto de 4-amino-5-halopirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula XXIV, onde R é benzenossulfonato e Z é bromo ou iodo, é convertido no correspondente composto de fórmula XXIII
20 fazendo reagir XXIV com (a) ácido arilborônico, quando R² é arila, em um solvente aprótico, como tetrahidrofurano ou dioxano, na presença de uma quantidade catalítica de paládio (0) a uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca de 100°C, preferivelmente cerca de 70°C, durante um período entre cerca de 2 horas e cerca de 48 horas, preferivelmente cerca de 12 horas;
25 (b) alquinas, quando R² é alquinila, na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (I) e paládio (0), e um solvente polar, como dimetilformamida, a temperatura ambiente, durante um período entre cerca de 1 hora e cerca de 5 horas, preferivelmente cerca de 3 horas; e (c) alquenos ou estirenos, quando R² é vinila ou estirenila, na presença de uma quanti-
30 dade catalítica de paládio em dimetilformamida, dioxano ou tetrahidrofurano, a uma temperatura entre cerca de 80°C e cerca de 100°C, preferivelmente cerca de 100°C, durante um período entre cerca de 2 horas e cerca de 48

horas, preferivelmente cerca de 48 horas.

Na reação 3 do Esquema 2, o composto de fórmula XXIII é convertido no correspondente composto de fórmula XV, de acordo com o processo atrás descrito na reação 3 da Preparação A.

5 Na reação 1 do Esquema 3, o composto de fórmula XVII é convertido no correspondente composto de fórmula I, de acordo com o processo atrás descrito na reação 2 do Esquema 1.

Os compostos da presente invenção que são básicos por natureza são capazes de formar uma grande variedade de sais diferentes com
10 vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Embora esses sais devam ser farmacologicamente aceitáveis para administração a animais, na prática é muitas vezes desejável que a princípio se isole o composto da presente invenção a partir da mistura de reação como um sal farmacologicamente inaceitável e, então, voltar a converter este no composto de base livre por tratamento com
15 um reagente alcalino e, subsequentemente, converter esta base livre em um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido dos compostos de base desta invenção preparam-se rapidamente fazendo tratar o composto de base com uma quantidade substancialmente equivalente do mineral ou ácido orgânico escolhido em um meio solvente
20 aquoso ou em um solvente orgânico adequado, como metanol ou etanol. Depois da cuidadosa evaporação do solvente, o desejado sal sólido é rapidamente obtido. O sal de ácido desejado pode também ser precipitado a partir de uma solução da base livre em um solvente orgânico fazendo adicionar à solução um ácido mineral ou orgânico apropriado.

25 Os compostos da presente invenção que são acídicos por natureza, são capazes de formar sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos desses sais incluem os sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso e, particularmente, os sais de sódio e de potássio. Estes sais são todos preparados por técnicas convencionais. As bases químicas que são usadas como reagentes para preparar os sais de base
30 farmacologicamente aceitáveis desta invenção são os que formam sais de base não tóxicos com os compostos acídicos da presente invenção. Esses sais

de base não tóxicos incluem os que derivam desses cátions farmacologicamente aceitáveis como sódio, potássio, cálcio e magnésio, etc. Estes sais podem ser facilmente preparados fazendo tratar os compostos acídicos correspondentes com uma solução aquosa contendo os desejados cátions farmacologicamente aceitáveis e, então, evaporar a solução resultante até à secura, preferivelmente sob pressão reduzida. Alternativamente, podem também ser preparados misturando solutos alcanólicos inferiores dos compostos acídicos com o desejado alcóxido de metal alcalino e evaporando então a solução resultante até à secura, da mesma maneira como anteriormente. Em qualquer dos casos, empregam-se preferivelmente quantidades estequiométricas de reagentes para assegurar que a reação se completa e que se obtém o máximo rendimento do produto final desejado.

As composições da presente invenção podem ser formuladas de maneira convencional usando um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Assim, os compostos ativos da invenção podem ser formulados para administração oral, bucal, intranasal, parentérica (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea) ou retal ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. Os compostos ativos da invenção também podem ser formulados para liberação sustentada.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem assumir a forma de, por exemplo, comprimidos ou cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes ligantes (por exemplo, amido de milho pré-gelatinado, polivinilpirrolidona ou metilcelulose hidroxipropílica); enchimentos (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou amido-glicolato de sódio); ou agentes de umidificação (por exemplo, lauril-sulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica. Preparações líquidas para administração oral podem adquirir a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou pode apresentar-se como um produto seco para constituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Essas pre-

parações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, metil-celulose ou gorduras hidrogenadas comestíveis); agentes de emulsão (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo, óleo de amêndoas doces, ésteres oleosos ou álcool etílico); e conservantes (por exemplo, p-hidrobenczoatos de metila ou propila ou ácido sórbico).

Para administração bucal, a composição pode assumir a forma de comprimidos ou drágeas formulados de maneira convencional.

Os compostos ativos da invenção podem ser formulados para administração parentérica por injeção, incluindo o uso de técnicas convencionais de cateterização ou infusão. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou recipientes multidose, com um conservante adicionado. As composições podem assumir essas formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser em forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirogênio, antes do uso.

Os compostos ativos da invenção podem também ser formulados em composições retais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencional como manteiga de cacau ou outros glicérides.

Para administração intranasal ou administração por inalação, os compostos ativos da invenção são convenientemente liberados na forma de uma solução ou suspensão a partir de um recipiente de bomba vaporizadora que é apertado ou bombeado pelo paciente ou como uma apresentação de vaporizador em aerossol a partir de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, tricloro-fluorometano, diclorotetrafluoro-etano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada por meio de uma válvula para liberar

uma quantidade medida. O recipiente pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo. Cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, a partir de gelatina) para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó de um composto da invenção e uma base de pó adequado como lactose ou amido.

Uma dose proposta dos compostos ativos da invenção para administração oral, parentérica ou bucal ao ser humano adulto médio para o tratamento das condições atrás referidas (por exemplo, artrite reumatóide) é de 0,1 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose unitária que poderia ser administrada, por exemplo, 1 a 4 vezes por dia.

As formulações de aerossol para tratamento das condições atrás referidas (por exemplo, asma) no ser humano adulto médio são preferivelmente concebidas de maneira a que cada dose medida ou "puff" de aerossol contenha 20 µg a 1000 µg do composto da invenção. A dose diária global com um aerossol situar-se-á na gama dos 0,1 mg aos 1000 mg. A administração poderá ser de várias vezes ao dia, por exemplo, 2, 3, 4 ou 8 vezes, dando, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses de cada vez.

Um composto de fórmula (I) administrado em uma forma farmacêuticamente aceitável, quer por si só quer em combinação com um ou mais agentes adicionais que modulem um sistema imunitário de um mamífero ou com agentes antiinflamatórios, agentes que podem incluir mas não se limitam a ciclosporina A (por exemplo, Sandimmune® ou Neoral®, rapamicina, FK-506 (tacrolimo), leflunomida, desóxi-espergualina, micofenolato (por exemplo, Cellcept®, azatioprina (por exemplo, Imuran®), daclizumab (por exemplo Zenapax®), OKT3 (por exemplo, Orthocolone®), AtGam, aspirina, actaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam e esteróides antiinflamatórios (por exemplo, prednisolona ou dexametasona); e esses agentes podem ser administrados como parte das mesmas ou de formas de dosagem separadas, por meio das mesmas ou diferentes vias de administração, e nos mesmos ou em diferentes programas de administração de acordo com a prática farmacêutica padrão.

O FK-506 (Tacrolimus) é administrado oralmente a 0,10-0,15

mg/kg por peso corporal, de 12 em 12 horas, dentro das primeiras 48 horas do pós-operatório. A dose é monitorizada em função dos níveis inferiores de Tacrolimus no soro.

5 A ciclosporina A (formulação oral ou intravenosa de Sandimmune, ou Neoral®, solução oral ou cápsulas) é administrada oralmente a 5 mg/kg de peso corporal, de 12 em 12 horas, nas 48 horas do pós-operatório. A dose é monitorizada em função dos níveis inferiores de Ciclosporina A no sangue.

10 Os agentes ativos podem ser formulados para liberação sustentada de acordo com os métodos bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos dessas formulações podem ser encontrados nas Patentes U.S. 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 e 3.492.397.

15 A capacidade dos compostos de fórmula I ou seus sais farmacologicamente aceitáveis para inibirem a Janus Kinase 3 e, conseqüentemente, demonstrar a sua eficácia no tratamento de distúrbios ou condições caracterizadas pela Janus Kinase 3 está demonstrada nos testes de ensaio in vitro que se seguem.

Ensaio Biológico

Ensaio Enzimático JAK3 (JH1:GST)

20 O ensaio de cinase JAK3 utiliza uma proteína expressa em células SF9 infectadas com baculovirus (uma proteína de fusão de GST e domínio catalítico da JAK3 humana) purificada por cromatografia de afinidade sobre glutationa-Sepharose. O substrato para a reação é poli-Ácido glutâmico- Tirosina (PGT (4:1), catálogo Sigma # P0275), revestido em placas
25 Nunc Maxi Sorp a 100 µg/ml durante a noite a 37°C. Na manhã após revestimento, as placas são lavadas três vezes e adiciona-se JAK3 às cavidades contendo 100 µl de tampão de cinase (50 mM HEPES), pH 7,3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂) + 0,2 uM ATP + 1 mM Na ortovanadato.) A reação
30 prossegue durante 30 minutos a temperatura ambiente e as placas são lavadas mais três vezes. O nível de tirosina fosforilada em uma determinada cavidade é quantificada por ensaio ELISA padrão utilizando um anticorpo antifosfotirosina (ICN PY20, cat. #69-151-1).

Inibição da Proliferação por Explosão
das Células T Dependentes do IL-2 Humano

Este rastreio mede o efeito inibidor de compostos sobre a proliferação por explosão das Células T dependentes do IL-2 *in vitro*. Visto a sinalização através do receptor de IL-2 exigir JAK-3, os inibidores celulares ativos de JAK-3 deveriam inibir a proliferação por explosão das Células T dependentes do IL-2.

As células para este ensaio são isoladas a partir de sangue humano fresco. Depois da separação das células mononucleares usando Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma # A7054), são isoladas Células T humanas primárias por seleção negativa usando Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat. # LK-50T). As Células T são cultivadas a $1-2 \times 10^6$ /ml em Media (RPMI + 10% de soro fetal de vitelo inativado por calor (Hyclone Cat # A-1111-L) + 1% de Penicilina/Estreptomicina (Gibco)) e induzem a proliferação pela adição de 10 µg/ml de PHA (Murex Diagnostics, Cat # HA 16). Após 3 dias a 37°C em 5% de CO₂, as células são lavadas 3 vezes em Media, re-suspensas até uma densidade de $1-2 \times 10^6$ células/ml em Media mais 100 Unidades/ml de recombinante humano IL-2 (R&D Systems, Cat #202-IL). Passada 1 semana, as células estão dependentes de IL-2 e podem ser mantidas até 3 semanas alimentando duas vezes por semana com iguais volumes de Media + 100 Unidades/ml de IL-2.

Para ensaiar a capacidade dos compostos de teste em inibir a proliferação das Células T dependentes do IL-2, as células dependentes de IL-2 são lavadas 3 vezes, re-suspensas em Media e, então, colocadas (50.000 células/cavidade/0,1 ml) em uma placa de microtitulação de 96 cavidades e fundo plano (Falcon # 353075). A partir de um estoque de 10 mM do composto de teste em DMSO, adicionam-se diluições sucessivas do composto, por duas vezes, em cavidades triplas, começando com 10 µM. Passada uma hora, adicionam-se 10 Unidades/ml de IL-2 a cada cavidade de teste. As placas são então incubadas a 37°C, 5% de CO₂ durante 72 horas. As placas são, em seguida, pulsadas com ³H-timidina (0,5 uCi/cavidade) (NEN Cat # NET-027A), e são incubadas por mais 18 horas. As placas de

cultura são então colhidas com uma placa de colheita de 96 cavidades e a quantidade de ^3H -timidina incorporada em células de proliferação é determinada pela contagem em um contador de cintilação Packard Top Count. Os dados são analisados pelo gráfico da % de inibição de proliferação contra a concentração do composto de teste. Um valor IC_{50} (μM) é determinado a partir deste gráfico.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos da presente invenção mas não é limitada aos seus pormenores. Os pontos de fusão não estão corrigidos. Os dados de RMN estão indicados em partes por milhão (δ) e estão referenciados ao sinal de bloqueio de deutério a partir do solvente de amostra (deuteriocloroformio, salvo indicação em contrário). Os reagentes comerciais foram utilizados sem mais purificação. THF refere-se a tetra-hidrofurano. DMF refere-se a N,N-dimetilformamida. Espectros de Massa de Baixa Resolução (LRMS) foram registrados quer em uma Hewlett Packard 5989®, utilizando ionização química (amônio), quer em uma plataforma Fisons (ou Micro Mass) de Ionização Química de Pressão Atmosférica (APCI) que usa uma mistura a 50/50 de acetonitrila/água com 0,1% de ácido fórmico como agente de ionização. Temperatura ambiente refere-se a 20-25°C.

Exemplo 1

1-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-etanona

Método A

(1-Benzil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-amina

A uma solução agitada de 1-benzil-4-metil-piperidin-3-ona (2,3 gramas, 11,5 mmoles), preparada pelos métodos de Iorio, M.A. e Damia, G., "Tetrahedron", **26**, 5519 (1970) e Grieco *et al.*, "Journal of the American Chemical Society", **107**, 1768 (1985), (modificado usando metanol a 5% como um co-solvente), ambas as referências estão incorporadas por referência na sua totalidade, dissolvidas em 23 mL de 2M metilamina em tetra-hidrofurano foi adicionado 1,4 mL (23 mmoles) de ácido acético e a mistura resultante foi agitada em um tubo selado durante 16 horas a temperatura

ambiente. Adicionou-se triacetóxi-boro-hidreto de sódio (4,9 gramas, 23 mmoles) e a nova mistura foi agitada a temperatura ambiente em um tubo selado durante 24 h, nessa altura, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de 1 N de hidróxido de sódio (50 mL). A mistura de reação foi então
 5 extraída 3 x 80 mL com éter, as camadas de éter combinadas foram secas sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4) e concentradas até à secura in vacuo produzindo 1,7 gramas (69%) do composto titulado como um sólido branco. LRMS: 219,1 (M+1).

Método B

10 (1-Benzil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Uma solução de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (2,4 gramas, 15,9 mmoles), preparada pelo método de Davoll, "J. Am. Chem. Soc.", 82, 131 (1960), que é incorporado como referência na sua totalidade, e o produto a partir do Método A (1,7 gramas, 7,95 mmoles) dissolvido em 2 equivalentes
 15 de trietilamina foi aquecido em um tubo selado a 100°C durante 3 dias. A seguir ao arrefecimento até temperatura ambiente e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de "flash" (sílica; metanol a 3% em diclorometano) produzindo 1,3 gramas (50%) do composto titulado como um óleo incolor. LRMS: 336,1 (M+1).

20 Método C

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

Ao produto obtido no Método B (0,7 gramas, 2,19 mmoles) dissolvido em 15 mL de etanol adicionou-se 1,5 mL de ácido clorídrico 2 N e a mistura de reação foi desgaseificada por purga de nitrogênio. Juntou-se,
 25 então, à mistura de reação 0,5 gramas de hidróxido de paládio a 20% sobre carbono (50% de água) (Aldrich) e a mistura resultante foi batida (Parr-Shaker) sob uma atmosfera de 344,7 KPa (50 psi) de hidrogênio à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação filtrada em Celite foi concentrada até à secura in vacuo e o resíduo foi purificado por cromato-
 30 grafia de "flash" (sílica; metanol a 5% em diclorometano) produzindo 0,48 gramas (90%) do composto titulado. LRMS: 246,1 (M+1).

Método D1-{ 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-etanona

- A uma solução agitada do produto obtido no Método C (0,03 gramas, 0,114 mmol) dissolvido em 5 mL de diclorometano/piridina a 10:1
- 5 adicionou-se (0,018 gramas, 0,228 mmol) de cloreto de acetila e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi então dividida entre diclorometano e bicarbonato de sódio saturado (NaHCO₃). A camada orgânica foi lavada outra vez com NaHCO₃ saturado, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até à secura in vacuo.
- 10 O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa de camada fina (PTLC) (sílica; metanol a 4% em diclorometano) produzindo 0,005 mg (15%) do composto titulado como um óleo incolor. LRMS: 288,1 (M+1).

Os compostos titulados para os exemplos 2-26 foram preparados por um método análogo ao que se descreveu no Exemplo 1.

15 Exemplo 2[1-(2-Amino-etanossulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

[1-(2-Amino-etanossulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-amina.

LRMS: 353.

20 Exemplo 3(1-Etanossulfonil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

[1-Etanossulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-amina.

LRMS: 338.

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

[1-(Butano-1-sulfonil)-4-metil-piperidin-3-il]-metil-amina.

LRMS: 366.

Exemplo 5

Éster isobutílico do ácido 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico

5 Éster isobutílico do ácido 4-metil-3-metilamino-piperidina-1-carboxílico. LRMS: 346.

Exemplo 6

N-(2-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-sulfonil}-etil)-propionamida

10 N-[2-(4-Metil-3-metilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-propionamida. LRMS: 409.

Exemplo 7

Éster metílico do ácido (2-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-sulfonil}-etil)-carbâmico

15 Éster metílico do ácido [2-(4-Metil-3-metilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-carbâmico. LRMS: 411.

Exemplo 8

N-(2-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-sulfonil}-etil)-isobutiramida

20 N-[2-(4-Metil-3-metilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-isobutiramida. LRMS: 423.

Exemplo 9

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

(1-Metanossulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. LRMS: 310.

Exemplo 10

25 1-Etanossulfonil-piperidin-3-il)-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

(1-Etanossulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. LRMS: 324.

Exemplo 11

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

30 (1-Propilsulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. LRMS: 338.

Exemplo 12

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

(1-Butilsulfonil-piperidin-3-il)-metil-amina. LRMS: 352.

5 Exemplo 13

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

2,2-Dimetil-N-[2-(4-metil-3-metilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-propionamida. LRMS: 437.

10 Exemplo 14

3-{ 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila

3-(4-Metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila. LRMS: 313.

15 Exemplo 15

Éster terc-butílico do ácido (3-{ 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil-carbâmico

Éster terc-butílico do ácido [3-(4-Metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-carbâmico. LRMS: 417.

20 Exemplo 16

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

Metil-[4-metil-1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-amina. LRMS: 352.

25 Exemplo 17

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

3-Amino-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona.
LRMS: 317.

Exemplo 18

2-Metóxi-1-{ 4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-etanona

2-Metóxi-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-etanona. LRMS:

5 318.

Exemplo 19

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

2-Dimetilamino-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-etanona.

10 LRMS: 331.

Exemplo 20

Éster terc-butílico do ácido (3-{ 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)carbâmico

Éster terc-butílico do ácido [3-(4-Metil-3-metilamino-piperidin-1-

15 il)-3-oxo-propil]-carbâmico. LRMS: 417.

Exemplo 21

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

3,3,3-Trifluoro-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-

20 ona.

Exemplo 22

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

N-[2-(4-Metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida.

25 LRMS: 345.

Exemplo 23

3-Etóxi-1-{ 4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

3-Etóxi-1-(4-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona.

30 LRMS: 346.

Exemplo 24

Metilamida do ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico

Metilamida do ácido 4-metil-3-metilamino-piperidina-1-carboxílico.

5 LRMS: 303.

Exemplo 25

Dietilamida do ácido 4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico

Dietilamida do ácido 4-metil-3-metilamino-piperidina-1-carboxílico.

10 LRMS: 345.

Exemplo 26

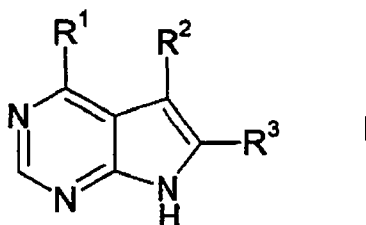
Metil-[4-metil-1-(2-metilamino-etanossulfonil)-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina

Metil-[4-metil-1-(2-metilamino-etanossulfonil)-piperidin-3-il]-

15 amina. LRMS: 367.

REIVINDICAÇÕES

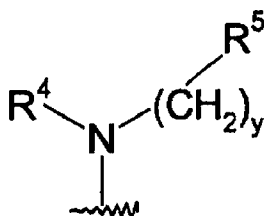
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou o seu sal farmacêuticamente aceitável;

5 na qual

R^1 é um grupo da fórmula



no qual y é 0, 1 ou 2;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila(C_1-C_6),
alquil(C_1-C_6)-sulfonila, alquenila(C_2-C_6), alquinila(C_2-C_6) onde os grupos al-
10 quila, alquenila e alquinila são opcionalmente substituídos por deutério, hi-
dróxi, amino, trifluorometila, alcóxi(C_1-C_4), acilóxi(C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-
amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, nitro, alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6) ou
acil(C_1-C_6)-amino; ou R^4 é cicloalquil(C_3-C_{10}) onde o grupo cicloalquila é op-
cionalmente substituído por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, acilóxi(C_1 -
15 C_6), alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))₂amino, ciano, ciano-alquila (C_1-C_6), tri-
fluorometil-alquila(C_1-C_6), nitro, nitro-alquila(C_1-C_6) ou acil(C_1-C_6)-amino;

R^5 é piperidinila substituída por um a cinco carbóxi, ciano, ami-
no, deutério, hidróxi, alquila(C_1-C_6), alcóxi(C_1-C_6), halo, acila(C_1-C_6), al-
quil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila(C_1-C_6), alcóxi(C_1-C_6)-CO-NH, alquil(C_1-C_6)-
20 amino-CO-, alquenila(C_2-C_6), alquinila(C_2-C_6), hidróxi-alquil-(C_1-C_6), alcó-
xi(C_1-C_6)-alquila(C_1-C_6), acilóxi(C_1-C_6)-alquila(C_1-C_6), nitro, ciano-alquila(C_1 -
 C_6), halo-alquila(C_1-C_6), nitro-alquila(C_1-C_6), trifluorometila, trifluorometil-
alquila(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)-amino, acil(C_1-C_6)-amino-alquila(C_1-C_6), alcóxi(C_1 -

C₆)acil(C₁-C₆)-amino, amino-acila(C₁-C₆), amino-acil(C₁-C₆)-alquila(C₁-C₆),
 alquil(C₁-C₆)-amino-acila(C₁-C₆), (alquil(C₁-C₆))₂amino-acila(C₁-C₆), R¹⁵R¹⁶N-
 CO-alquila(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_malquila
 (C₁-C₆), R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N-alquila(C₁-C₆) em que m é 0, 1 ou 2 e
 5 R¹⁵ e R¹⁶ são, cada, independentemente selecionados a partir de hidrogênio
 ou alquil(C₁-C₆);

R² e R³ são hidrogênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
 lo fato de que y é 0.

10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracteriza-
 do pelo fato de que R⁴ é alquila(C₁-C₆).

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
 a 3, caracterizado pelo fato de que R¹² é ciano, trifluorometila, alquil(C₁-C₆),
 trifluorometil-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)amino, (alquil(C₁-C₆))₂ amino, alqui-
 15 nil(C₂-C₆), ciano-alquil(C₁-C₆) ou alquil(C₁-C₆)-S(O)_m onde m é 0, 1 ou 2.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
 lo fato de ser selecionado a partir do grupo consistindo em:

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

20 Éster metílico do ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d] pirimi-
 din-4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico;

3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
 amino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

25 Dimetilamida do ácido 4-metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-
 4-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico;

3-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
 piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila;

3,3,3-Trifluoro-1-{4-metil-3-[metil-(5-metil-7H-pirrólo[2,3-
 d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

30 1-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-
 piperidin-1-il}-but-3-in-1-ona;

1-{3-[(5-Cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)metil-amino]-4-metil-

piperidin-1-il}-propan-1-ona; e

1-{3-[(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-metil-amino]-4-metil-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo

- 5 6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser o 3-{4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais
15 veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais agentes adicionais que modulam um sistema imune de um mamífero ou agentes anti-inflamatórios.

9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes adicionais que modulam um sistema imune de um mamífero ou com agentes anti-inflamatórios, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença associada com a inibição de proteínas cinases ou Janus Kinase (JAK3).

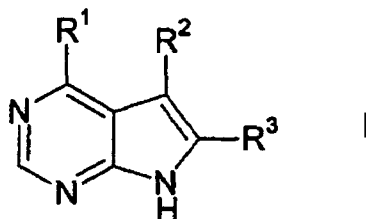
- 25 10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento curativo, paliativo ou profilático de uma um distúrbio ou condição selecionado a partir de rejeição de um transplante de órgão, xeno-transplantação, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes de Tipo I e complicações a
30 partir de diabetes, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, leucemia, e outras doenças auto-imunes em um mamífero, incluindo um ser humano.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA, COM-
POSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS REFE-
RIDOS COMPOSTOS**".

5

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula



10

onde R¹, R² e R³ são como atrás definido, que são inibidores das cinases de enzima protéica como Janus Kinase 3 e, como tal, são uma terapia útil como agentes imunossupressores em transplantes de órgãos, xeno-transplantação, lupus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes de Tipo I e complicações a partir de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios da tiróide auto-imune, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Alzheimer, Leucemia e outras doenças auto-imunes.