

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 611**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2012 E 12735369 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2721028**

54 Título: **Derivados de fenil de azetidinilo, carboxamida de piridilo o pirazinilo como inhibidores de JAK**

30 Prioridad:

20.06.2011 US 201161498942 P

26.01.2012 US 201261591094 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2016

73 Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

YAO, WENQING;
BURNS, DAVID M. y
ZHUO, JINCONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 560 611 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

Derivados de fenil de azetidinilo, carboxamida de piridilo o pirazinilo como inhibidores de JAK**ÁREA TÉCNICA**

5 Este invento suministra derivados de fenil de azetidinilo, carboxamida de piridilo o pirazinilo, así como sus composiciones y usos que inhiben la actividad de quinasas Janus (JAKs - Janus kinases) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAK incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, cánceres y otras enfermedades.

10 ANTECEDENTES

Las quinasas proteínicas (PKs - protein kinases) regulan diversos procesos biológicos incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia celular, la diferenciación celular, la formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación de tejidos, la regeneración de tejidos, entre otros. Las quinasas proteínicas también juegan roles especializados en una variedad de enfermedades humanas que incluyen el cáncer. Las citoquinas, polipéptidos o glicoproteínas de baja masa molecular, regulan muchos senderos involucrados en la respuesta inflamatoria del anfitrión hacia la sepsis. Las citoquinas afectan la diferenciación celular, la proliferación celular y la activación celular, y pueden regular las respuestas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias permitiendo una reacción apropiada en contra de los patógenos. Las señales de una amplia gama de citoquinas involucran a la familia de quinasas Janus (JAKs - Janus kinase) que incluyen a quinasas de tirosina proteínica y transductores de señales y activadores de transcripción (STATs - Signal Transducers and Activators of Transcription). Existen 4 JAKs de mamíferos conocidos: JAK1 (quinasa de Janus - 1 (Janus kinase-1)), JAK2, JAK3 (también conocida como la quinasa de Janus, leucocito; JAKL; y L-JAK), y TYK2 (quinasa de tirosina-proteínica 2).

25 Las respuestas inmunológicas e inflamatorias estimuladas por las citoquinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como una inmunodeficiencia combinada severa (SCID - severe combined immunodeficiency) surgen de la supresión del sistema inmunológico, mientras que una respuesta inmunológica/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como la escleroderma y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) Arthritis (Artritis) Res 2(1): 16-32).

Las deficiencias en expresión de JAKs son asociadas con muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones JAK1-/- son reducidos de nacimiento, no se pueden alimentar, y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell (Célula) 93(3): 373-83). Los embriones de ratones JAK2-/- son anémicos y mueren alrededor del día 12.5 post coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitivos.

El sendero JAK/STAT, en particular los 4 JAKs, se cree que pueden tener un rol en la patogénesis de la respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas de la tráquea respiratoria inferior. Varias citoquinas que señalizan a través de JAKs han sido vinculadas a enfermedades/condiciones inflamatorias de la tráquea respiratoria superior, tal como aquellas que afectan a la nariz y a los senos (un ejemplo, rinitis y sinusitis) ya sean reacciones clásicamente alérgicas o no. El sendero JAK/STAT también ha sido implicado en enfermedades/condiciones inflamatorias del ojo y de respuestas alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en cánceres podría ocurrir por la estimulación de citoquinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de JAKs tales como SOCS (supresor o señalización de citoquinas - suppressor or cytokine signaling) o PIAS (inhibidor proteínico de STAT activada - protein inhibitor of activated STAT) (Boudny, V., y Kovarik, J., Neoplasia (Neoplasma) 49:349-355, 2002). La activación de la señalización STAT, así como otros senderos corriente abajo de JAKs (por ejemplo, Akt), ácidos correlacionados con una mala prognosis en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al. Oncogene (Oncogén) 19:2474-2488, 2000).

50 Niveles elevados de citoquinas circulantes que señalizan a través de JAK/STAT juegan un rol causal en la caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para pacientes de cáncer por razones que se extienden más allá de la actividad anti-tumoral potencial.

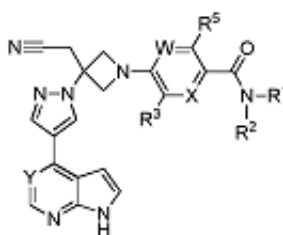
55 La quinasa de tirosina de JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con desórdenes mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV - polycythemia vera), trombocitemia esencial (TE - essential thrombocythemia), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) (Levin, et al., Cancer Cell (Célula Cancerígena), vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la quinasa de JAK2V617F reduce la proliferación de células hematopoyéticas, sugiriendo que JAK2 es un objetivo potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

60 La inhibición de JAKs podría beneficiar a pacientes que sufren de enfermedades inmunológicas de la piel tales como psoriasis y sensibilización de la piel. El mantenimiento de psoriasis se cree que depende de varias citoquinas inflamatorias adicionalmente a varias quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchos de los cuales señalizan a través de JAKs (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74). US20090233903 presenta a derivados de azetidinas y de ciclobutanos y sus usos como inhibidores de JAKs.

Por lo tanto, agentes nuevos o mejorados que inhiban a quinasas tales como a JAKs continúan siendo necesarios para el desarrollo de medicamentos nuevos y más efectivos que son dirigidos al aumento o supresión de los senderos inmunológicos e inflamatorios (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades que involucren a respuestas inflamatorias hiperactivas (por ejemplo, eccema), alergias, cáncer (por ejemplo, de la próstata, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunológicas (por ejemplo, irritaciones de la piel o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otras medicinas. Los compuestos del invento, así como sus composiciones y métodos aquí descritos son dirigidos hacia estas necesidades y otras finalidades.

RESUMEN

Este invento suministra, entre otros, los compuestos de la fórmula I:



I

O sus sales farmacéuticamente aceptables; cuyas variables son definidas más adelante.

Este invento suministra además composiciones conformadas de un compuesto de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Este invento suministra además compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en métodos para inhibir una actividad de JAK1 que se basa en contactar a JAK1 con un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Este invento suministra además compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en métodos para tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión o actividad anormal de quinasas en un paciente al administrar a un paciente un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Este invento suministra además compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o un rechazo de un trasplante de órgano en un paciente que lo necesita, que se conforma de administrar a dicho paciente un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Este invento también suministra compuestos de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como fue descrito en este documento para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, el cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, una enfermedad de resorción ósea, o el rechazo de un trasplante de órgano.

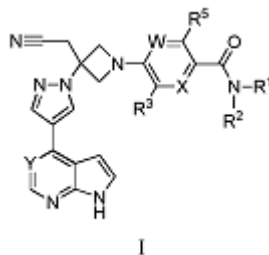
Este invento suministra además compuestos de la fórmula I tal como se describió en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la regulación de JAK1.

Este invento también suministra usos de los compuestos de la fórmula I tal como se describe en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos para su uso en métodos para regular a JAK1.

Los detalles de una o más secciones del invento se establecen en la descripción que se ofrece más adelante. Otras características, objetos y ventajas del invento serán aparentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Este invento suministra, entre otros, a un compuesto de la fórmula I:



O una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ – alquilo C₁₋₃. Heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros – alquilo C₁₋₃; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ – alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, y heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃ son sustituidos opcionalmente cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₃);

R² es H o alquilo C₁₋₃; donde aquél alquilo C₁₋₃ es sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂; o

R¹ y R² juntos con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que tiene 4-, 5- o 6-miembros; que es sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, y -CH₂CN;

R³ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -OCF₃, -CF₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R⁴ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R⁵ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R⁶ es H, F, Cl, -CN, o alquilo C₁₋₃; y

R⁷ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -CH₂CN, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), o -C(O)NH₂.

En algunas secciones, Y es N.

En algunas secciones, Y es CR⁷.

En algunas secciones, R⁷ es H.

En algunas secciones, X es N.

En algunas secciones, X es CR⁴.

En algunas secciones, R⁴ es H o F.

En algunas secciones, W es N.

En algunas secciones, W es CR⁶.

En algunas secciones, R⁶ es H, F o Cl.

En algunas secciones, R⁵ es H o F.

En algunas secciones, R⁶ es H o F.

En algunas secciones, R^6 es H.

En algunas secciones, R^2 es H o metilo.

5

En algunas secciones, R^2 es H.

En algunas secciones, R^2 es metilo.

10 En algunas secciones, R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C_{1-3} , donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, y heterocicloalquilo que tiene 5-6-alquilo C_{1-3} son cada uno sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, $-CF_3$ y metilo.

15

En algunas secciones, R^1 es isopropilo, etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1- (1-metilpiperidin-4-il) etilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2,2-difluoroetilo.

20 En algunas secciones, R^1 es isopropilo, etilo, 1- metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, o 1-(1-metilpiperidin-4-il)etilo.

En algunas secciones, R^1 es isopropilo.

25 En algunas secciones, R^1 es etilo.

En algunas secciones, R^1 es 1-metilpropilo.

En algunas secciones, R^1 es 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

30

En algunas secciones, R^1 es 1-trifluorometilciclopropilo.

En algunas secciones, R^1 es 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo.

35 En algunas secciones, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo.

En algunas secciones, R^1 es 2,2-difluoroetilo.

En una sección (a):

40

X es N o CR^4 ;

W es N o CR^6 ;

45 Y es N o CR^7 ;

R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} – alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros – alquilo C_{1-3} que son cada uno sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C_{1-3}), -CN, $-CF_3$, alquilo C_{1-3} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})₂, -C(O)N(alquilo C_{1-3})₂, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C_{1-3}), -S(O)₂(alquilo C_{1-3}), -S(O)₂(cicloalquilo C_{3-6}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6}), y -C(O)(alquilo C_{1-3});

50

R^2 es H o alquilo C_{1-3} , donde dicho alquilo C_{1-3} es sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C_{1-3}), -CN, $-CF_3$, NH₂, -NH(alquilo C_{1-3}), y -N(alquilo C_{1-3})₂; o

55

R^3 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , -OCF₃, $-CF_3$, u -O(alquilo C_{1-3});

R^4 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , o -O(alquilo C_{1-3});

60 R^5 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , u -O(alquilo C_{1-3});

R^6 es H, F, Cl, -CN, o alquilo C_{1-3} ; y

R^7 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , o $-CH_2CN$.

65

En otra sección (b):

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros -alquilo C₁₋₃ son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂;

R² es H o metilo;

R³ es H, F, Cl, o metilo;

R⁴ es H, F, Cl, o metilo;

R⁵ es H, F, Cl, o metilo;

R⁶ es H, F, Cl, o metilo; y

R⁷ es H.

En otra sección (c):

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃ son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -CF₃ y metilo;

R² es H o metilo;

R³ es H, F o Cl;

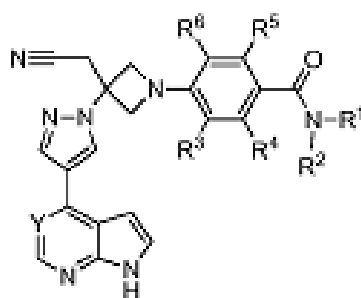
R⁴ es H o F;

R⁵ es H o F;

R⁶ es H; y

R⁷ es H.

En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula II:



II

En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula III:



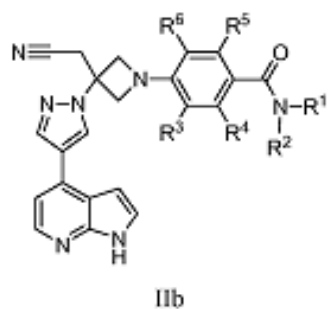
En algunas secciones el compuesto es un compuesto de la fórmula IV:



En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa:

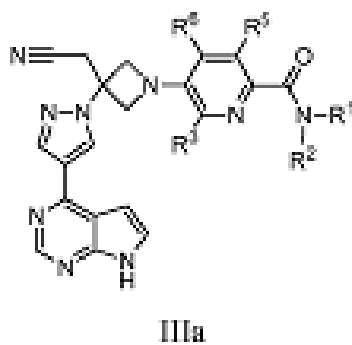


En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIb:



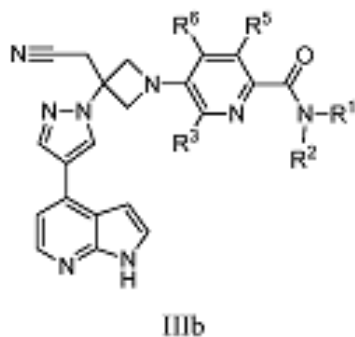
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIIa:



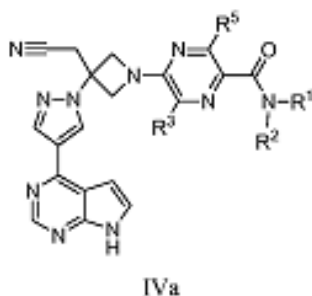
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas secciones, el compuesto su compuesto de la fórmula IIIb:



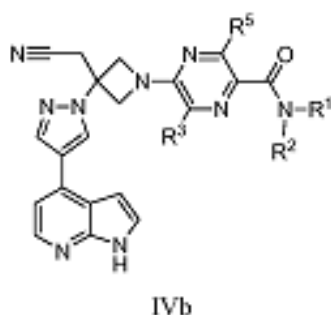
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula IVa:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas secciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula IVb:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (a).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula III, donde Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (a).

En algunas secciones, el compuesto tiene la fórmula IV, donde Y, R¹, R², R³, y R⁵ son definidos como en la sección (a).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ son definidos como en la sección (b).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula III, donde Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (b).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IV, donde Y, R¹, R², R³, y R⁵ se definen como en la sección (b).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (c).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula III, donde Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (c).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IV, donde Y, R¹, R², R³, y R⁵ se definen como en la sección (c).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIa donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (a).

En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIa donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen como en la sección (b).

- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (c).
- 5 En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 son definidos como en la sección (a).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIIa donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (b).
- 10 En algunas secciones, el compuesto tiene la fórmula IIIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (c).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen como en la sección (a).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IVa donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 se definen como en la sección (b).
- 15 En algunas secciones, el compuesto tiene la fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 se definen como en la sección (c).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (a).
- 20 En algunas secciones, el compuesto tiene la fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (b).
- En algunas secciones, el compuesto tiene la fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (c).
- 25 En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (a).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (b).
- 30 En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 se definen como en la sección (c).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 se definen como en la sección (a).
- 35 En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen como en la sección (b).
- En algunas secciones, el compuesto tiene a la fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen como en la sección (c).
- 40 En algunas secciones, el compuesto es seleccionado de:
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirroló [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} -N- isopropilbenzamida;
- 45 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirroló [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1 -il} -N- [(1S) - 1 -ciclopropiletil] piridin-2-carboxamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin- 1 -il} -3 fluoro- N-isopropilbenzamida;
- 50 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1 - il]azetidin- 1 -il} -N- [(1R) - 1 -ciclopropiletil] -3 -fluorobenzamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1 -il} -N- [(1 S) - 1 -ciclopropiletil] -3 -fluorobenzamida;
- 55 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1 -il}-2,5 - difluoro-N-isopropilbenzamida;
- 60 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1 -il} -N-ciclopropil- 3- fluoro-N-metilbenzamida;
- 5 -cloro-4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H pirazol- 1 -il] azetidin- 1 -il} -2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 65

- 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) - 1H-pirazol- 1 - il] azetidin- 1-il} -N-isopropilpiridin -2 carboxamida;
- 5 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -3-fluoro -N- [(1S) 2,2,2-trifluoro- 1-metiletil] benzamida;
- 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol- 1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) -1 -ciclopropiletil] piridina-2-carboxamida;
- 10 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1 -il} -N- (3 , 3 -difluorociclobutil) piridina-2-carboxamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N-isopropilbenzamida ;
- 15 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1- il] azetidin- 1-il} -2-fluoro -N- isopropilbenzamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) - 1 -ciclohexiletil] - 2-fluorobenzamida;
- 20 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -3 fluoro -N- [(1R) 2,2,2-trifluor-1 metiletil] benzamida;
- 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [1 - (trifluorometil) ciclopropil] piridin-2-carboxamida;
- 25 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol 1 - il] azetidin- 1-il} -N-isopropilpirazina -2-carboxamida;
- 30 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [1 - (1-metilpiperidin-4-il) etil] benzamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) - 1 -ciclopropiletil] - 2,5 -difluorobenzamida;
- 35 5 -cloro-4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H - pirazol 1 il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) - 1 - ciclopropiletil] -2-fluorobenzamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -2-fluoro N- [1 metiletil (1S) 2,2,2-trifluoro-1- benzamida;
- 40 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) 2,2,2-trifluor-1 metiletil] benzamida;
- 45 5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N-etilpiridina -2-carboxamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) - 1 metilpropil] benzamida; y
- 50 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -N- (2,2,2-trifluoro 1 metiletil) benzamida;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 En algunas secciones, el compuesto es seleccionado de:
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol -1 - il] azetidin- 1-il} -3 fluoro -N- isopropilbenzamida;
- 60 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -2,5 difluoro-N - [(1S) 2,2,2 -trifluoro- 1-metiletil] benzamida;
- 4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol -1 - il] azetidin-1-il} -2,5 difluoro-N - [(1R) 2,2,2 -trifluoro- 1 metiletil] benzamida;
- 65

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) -2, 2,2-trifluoro-1 metiletil] pirazin-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol- 1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) -2, 2,2-trifluoro-1 metiletil] pirazin-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -N- [(1S) - 1 ciclopropil-2, 2, 2-trifluoroetil] pirazina-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [1- (trifluorometil) ciclopropil] pirazina-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N-isopropilpirazina -2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) -2, 2,2-trifluoro-1 metiletil] pirazina-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol 1 - il] azetidin- 1-il} -N- (2,2,2-trifluoroetil) pirazina-2-carboxamida;

4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol 1 - il] azetidin- 1-il} -N- (2,2 -difluoroetil) -2,5 - difluorobenzamida;

4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) -1-ciclopropil-2,2,2 -trifluoroetil] benzamida;

4- {3 - (cianometil) -3 - [4- (7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) - 1H-pirazol 1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1R) -1 -ciclopropiletil] -2 -fluorobenzamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [1 - (trifluorometil) ciclopropil] piridina-2-carboxamida;

5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol 1 - il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) -1-ciclopropiletil] pirazina-2-carboxamida;

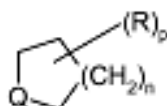
5- {3 - (cianometil) -3 - [4- (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N- [(1S) - 1 ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil] pirazin-2-carboxamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará además que ciertas características del invento, que son, para fines de claridad, descritas en el contexto de secciones separadas, también pueden ser suministradas en combinación en una sola sección (mientras que el propósito de las secciones a ser combinadas como si estuvieran escritas en una forma múltiplemente dependiente). En contraste, varias características del invento que son, para fines de brevedad, descritos en el contexto de una sola sección, también pueden ser suministradas por separado o en cualquier sub - combinación adecuada.

En varios lugares de esta especificación, sustituyentes de compuestos del invento son presentados en grupos o en rangos. Existe un propósito especial de que el invento incluya a cada una y todas las sub - combinaciones de los miembros de aquellos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" tiene la intención específica de presentar individualmente a metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "con n miembros" donde n es un número entero describe comúnmente el número de átomos que forman a un anillo en una molécula donde el número de átomos que forman al anillo es n. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo que tiene 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo que tiene 5 miembros, un piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo que tiene 6 miembros, y 1,2,3,4- tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo de cicloalquilos que tiene a 10 miembros.

Para los compuestos del invento en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una partícula diferente independientemente seleccionada de un grupo que define a la variable. Por ejemplo, cuando una estructura es descrita que tiene 2 grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los 2 grupos R pueden representar a diferentes moléculas independientemente seleccionadas de un grupo definido por R. En otro ejemplo, cuando un sustituyentes múltiple opcional es designado en la forma:



Entonces se entiende que el sustituyente R puede ocurrir p número de veces en el anillo, y R puede ser una molécula diferente cada vez. Se entiende que cada grupo R podría reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno adherido a un átomo del anillo, incluyendo uno o ambos átomos de hidrógeno de (CH₂). Además, en el ejemplo anterior, si la variable Q se definiese que incluye a hidrógeno, tal como cuando un es CH₂, NH, etcétera, cualquier sustituyentes flotante tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar un hidrógeno de la variable Q así como un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

Tal como se utiliza aquí, la frase “sustituido opcionalmente” se refiere a no sustituido o sustituido. Tal como se utiliza aquí, el término “sustituido” significa que un átomo de hidrógeno ha sido removido y reemplazado por un sustituyente. Se entiende que la sustitución de un átomo es limitada por su valencia.

Tal como se utiliza aquí, el término “alquilo C_{n-m}”, utilizado individualmente o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de una cadena lineal o ramificada, que tiene de n a m átomos de carbono. En algunas secciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de moléculas alquiles incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como el metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec- butilo, terc- butilo, n- pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y similares.

Tal como se utiliza aquí, “halo” o “halógeno”, utilizados individualmente o en combinación con otros términos, incluyen a flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza aquí, el término “haloalquilo C_{n-m}”, utilizado individualmente o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene hasta {2(n a m)+1} átomos halógenos que podrían ser los mismos o diferentes. En algunas secciones, los átomos halógenos son átomos de flúor. En algunas secciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquiles incluyen a CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares. En algunas secciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

Tal como se utiliza en este documento, el término “cicloalquilo C_{n-m}”, utilizado individualmente o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye a grupos alquiles y alquilenos ciclizados, en los cuales se tienen n a m átomos de carbono como miembros del anillo. Los grupos cicloalquiles pueden incluir sistemas anulares mono- o bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados o conectados). Uno o más átomos de carbono que forman un anillo de un grupo cicloalquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por oxo. Los grupos cicloalquiles también incluyen a cicloalquilidenos. En algunas secciones, el grupo cicloalquilo tiene 3, 4, 5 o 6 miembros anulares. En algunas secciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros, de 3 a 5 miembros o de 3 a 4 miembros anulares. En algunas secciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas secciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas secciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₆. Ejemplos de grupos cicloalquiles incluyen a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbonilo, norpinilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[1.1.1.]pentanilo, y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término “cicloalquilo C_{n-m} – alquilo C_{o-p}”, utilizado individualmente o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –alquilenos-cicloalquilo, donde la porción de cicloalquilo tiene de n a m átomos carbonos y la porción alquilenos tiene de o a p átomos carbonos. En algunas secciones, la porción alquilenos tiene de 1 a 3, de 1 a 2 o un átomo o átomos carbonos. En algunas secciones, la porción alquilenos es metileno o etileno. En algunas secciones, la porción alquilenos es metileno. En algunas secciones, la porción cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros anulares, de 3 a 5 miembros anulares, de 3 a 4 miembros anulares o 3 miembros anulares. En alguna sección, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas secciones, la porción cicloalquilo es monocíclica. En algunas secciones, la porción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₆.

Tal como se utiliza en este documento, el término “heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros”, utilizado individualmente o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o un sistema anular no aromático, que pueden contener opcionalmente uno o más grupos alquilenos como parte de su estructura anular, el cual tiene por lo menos un miembro anular heteroatómico seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y fósforo sulfúrico, y el cual tiene 4, 5 o 6 miembros anulares. Los grupos heterocicloalquiles pueden incluir sistemas anulares mono- o bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados o conectados). En algunas secciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 hetero átomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas secciones, el grupo heterocicloalquilo es un anillo que tiene de 4 a 6 miembros, un anillo que tiene de 5 a 6 miembros, un anillo de 6 miembros, un anillo de 5 miembros o un anillo de 4 miembros. Uno o más átomos o heteroátomos carbonos en el anillo o anillos del grupo heterocicloalquilo pueden ser oxidados para formar un carbonilo, un óxido de N o un grupo sulfonilo (u otros enlaces oxidados), o un átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado. Ejemplos de grupos heterocicloalquiles incluyen a azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina, tiomorfina, y pirano. En algunas secciones, el heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros es azetidina, pirrolidina o piperidina.

Tal como se utiliza aquí, el término “heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros-alquilo C_{n-m}”, utilizado individualmente

o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula- alquileno- heterocicloalquilo, donde la porción de heterocicloalquilo tiene 4, 5 o 6 miembros anulares y la porción alquilena tiene de n a m átomos carbonos. En algunas secciones, la porción alquilena tiene de 1 a 3, de 1 a 2 o un átomo de carbono. En algunas secciones, la porción alquilena es metileno. En algunas secciones, la porción heterocicloalquilo tiene de 4 a 6 miembros, de 5 a 6 miembros, o 5 miembros anulares. En algunas secciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas secciones, la porción heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas secciones, la porción heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene 4-6 miembros.

Tal como se utiliza aquí, la aparición del término "bicíclico" antes del nombre de una partícula indica que la partícula tiene 2 anillos fusionados.

Tal como se utiliza aquí, la aparición del término "monocíclico" antes del nombre de la partícula indica que la partícula tiene un solo anillo.

Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tal como los enantiómeros y diastereómeros, son a propósito a menos que se indique de otra forma. Los compuestos de este invento que contienen átomos carbonos sustituidos asimétricamente pueden estar aislados en formas ópticamente o racémicamente activas. Métodos de cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales que tienen un origen ópticamente inactivo son conocidos en la industria, tales como por medio de una resolución de mezclas racémicas o por medio de una síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, de enlaces dobles C-N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todos aquellos isómeros estables están contemplados en este invento. Isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de este invento son descritos y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isométricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos pueden ejecutarse por medio de muchos métodos conocidos en la industria. Un método de ejemplo incluye la re - cristalización fraccional utilizando un ácido resolvente quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sales. Reactivos resolventes adecuados para métodos de recristalizaciones fraccionales son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico o de los varios ácidos camforsulfónicos activos tales como un ácido camforsulfónico β. Otros reactivos resolventes adecuados para los métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbenzilaminas α (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede ejecutarse por medio de elución en una columna empacada con un agente resolvente ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilo fenilglicina). Una composición solvente de elución adecuada puede determinarse por una persona con conocimiento en la industria. Los compuestos del invento también pueden incluir a formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan de intercambiar un solo enlace con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen a cetona - pares de enol, amida - pares de ácido imídico, lactama - pares de lactima, enamina -pares de imina, y formas angulares donde un protón puede ocupar 2 o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o aseguradas estéricamente en una forma por medio de una sustitución apropiada.

Los compuestos del invento también pueden incluir a todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen a aquellos átomos de tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen a tritio y deuterio. En algunas secciones, 1, 2 o 3 grupos CH₂ en el anillo de azetidina de la fórmula I son reemplazados por un grupo CHD o CD₂. En algunas secciones, uno, 2 o 3 grupos CH₂ o CH en el anillo de piperidina de la fórmula I son reemplazados por un grupo CHD, CD₂ o CD, respectivamente. En algunas secciones, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos CH₂ o CH en el anillo de piperidina de la fórmula I son reemplazados por un grupo CHD, CD₂ o CD, respectivamente.

El término, "compuesto", tal como se utiliza en este documento tiene el propósito de incluir a todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras descritas. Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden encontrarse juntos con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas secciones, los compuestos del invento, o sus sales, están sustancialmente aislados. El término "sustancialmente aislados" significa que el compuesto está, por lo menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el cual se formó o detectó. Una separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos del invento. Una separación sustancial puede incluir a composiciones que contienen lo menos alrededor de un 50%, por lo menos alrededor de un 60 %, por lo menos alrededor de un 70%, por lo menos alrededor de un 80%, por lo menos alrededor del 90%, por lo menos alrededor del 95%, por lo menos

alrededor del 97%, o por lo menos alrededor del 99% de la masa de los compuestos del invento, o sus sales. Métodos para aislar a compuestos y sus sales son manejados rutinariamente en la industria.

La frase "farmacéuticamente aceptable" es utilizada en este documento para referirse a aquellas formas de compuestos, materiales, composiciones y/o dosis que están, cubiertas dentro de un buen juicio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, conmesuradas con una tasa razonable de beneficio/riesgo.

Las expresiones, "temperatura ambiental" y "temperatura del cuarto" tal como se utilizan en este documento, se entienden en la industria y se refieren en general a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que tiene alrededor de la temperatura del cuarto en el cual la reacción está siendo ejecutada, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

Este invento también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Tal como se utiliza aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos presentados donde el compuesto padre es modificado para convertir a un ácido existente o partícula base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminos; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de este invento incluyen la sales no tóxicas del compuesto padre formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de este invento pueden sintetizarse a partir del compuesto padre que contiene una partícula básica o ácida por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, algunas sales pueden ser preparadas al reaccionar el ácido libre o las formas base de estos compuestos con un monto estequiométrico de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los 2; generalmente, un medio acuoso como el eter, el acetato etílico, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN) son preferidos. La lista de sales de Wallace se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), 17ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p 1418 y el Journal of Pharmaceutical Science (la Revista de Ciencia Farmacéutica), 66, 2 (1977). En algunas secciones, los compuestos aquí descritos incluyen a formas de óxido de N.

Síntesis

Los compuestos del invento, incluyendo a sus sales y óxidos de N, puede prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánicas conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo a cualquiera de muchas rutas sintéticas posibles, tales como aquellas en los esquemas a continuación. Las reacciones para preparar compuestos del invento pueden ejecutarse en solventes adecuados que puede seleccionarse fácilmente por una persona que tiene conocimiento en la industria en lo que se refiere a síntesis orgánica. Solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de inicio (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas en las cuales las reacciones son ejecutadas, por ejemplo, temperaturas las cuales pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción puede ejecutarse en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo en el paso particular de reacción, solventes apropiados para un paso específico de reacción pueden seleccionarse por una persona que tiene conocimiento en la industria.

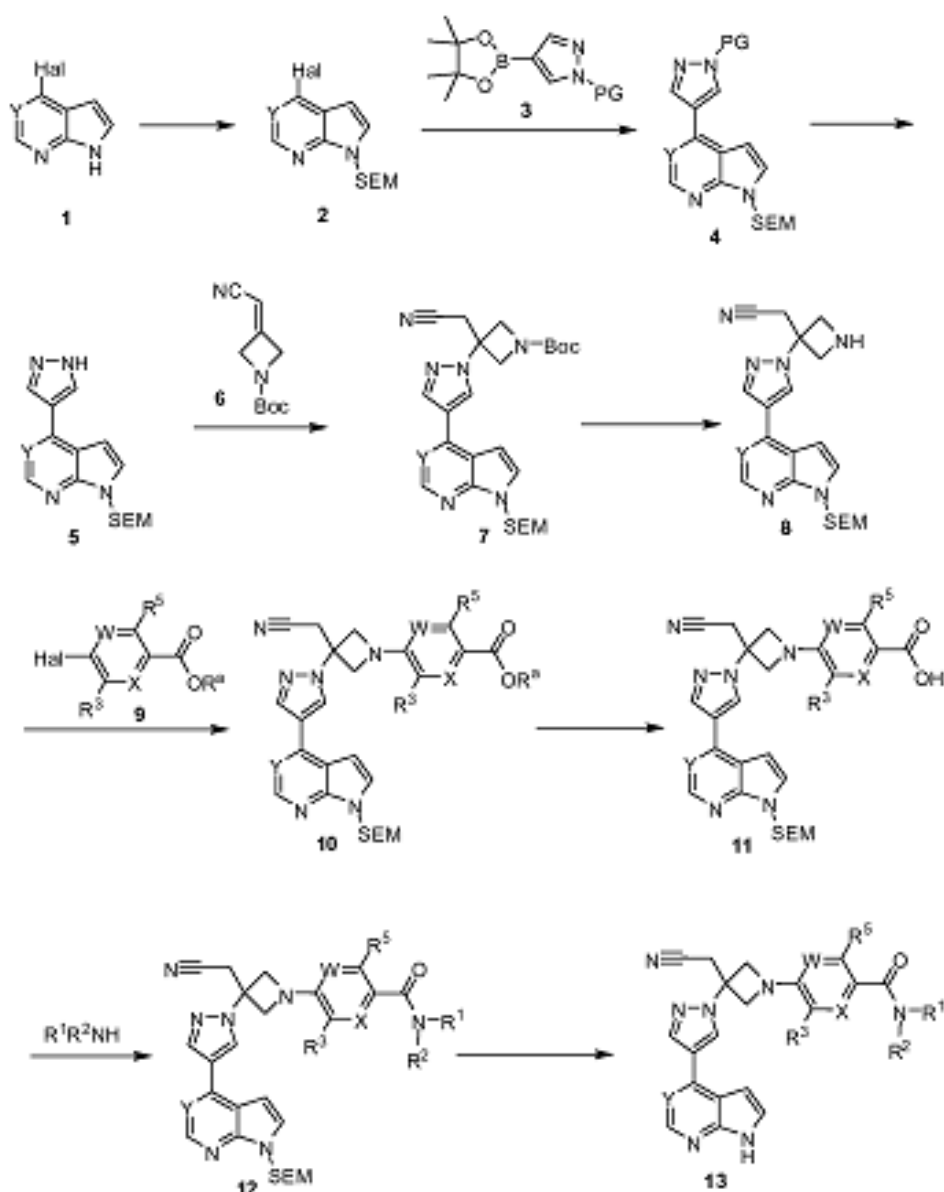
La preparación de compuestos del invento puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad para la protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por una persona que tiene conocimiento en la industria. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), 4ta ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007).

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo a cualquier método adecuado conocido en la industria. Por ejemplo, la formación de productos pueden monitorearse por medio de un sistema espectroscópico, tal como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV- visible), espectrometría de masa o por medio de métodos cromatográficos tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC - high performance liquid chromatography) o cromatografía de capas delgadas (TLC - thin layer chromatography).

Una serie de derivados de acrilamida **13** (Y puede ser N, CH puede ser CR^7 ; W puede ser N o CR^6 , y X puede ser N o CR^4) puede prepararse de acuerdo al procedimiento señalado en el esquema uno. El compuesto protegido biciclo-hetero **2** puede lograrse por medio de una reacción del compuesto biciclo-hetero **1** correspondiente con (2 - (clorometoxi) etil) trimetilsilano (SEMCI) en la presencia de una base adecuada tal como NaH en DMF. El acoplamiento Suzuki del compuesto biciclo-hetero **2** con un ácido borbónico adecuado **3** produce al compuesto correspondiente **4**. El grupo protector (PG - protecting group) en el compuesto **4** puede removerse para dar al compuesto **5** por medio de hidrogenación en la presencia de paladio en carbono en el caso de PG = Cbz o en el caso de PG = Boc por el tratamiento con un ácido tal como, pero sin limitarse a, un ácido trifluoroacético (TFA) o HCl en un solvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, diclorometano (DCM), metanol, dioxano, o una combinación de los 2 solventes, o con una base tal como un carbonato de sodio o carbonato de potasio en metanol caliente. La

adición Michael de **5** con nitrilo α , β no saturado **6** puede soportar el aducto **7**. La remoción del grupo Boc en **7** genera al derivado amino **8** el cual puede ser convertido al esterario correspondiente **10** por medio de una reacción con éster - arilo - ácido sustituido con un halo **9** en la presencia del catalizador adecuado tal como, pero sin limitarse a, BINAP [2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1 binaftaleno], Tol-BINAP [2,2'-bis (di-p-tolilfosfino) -1,1'binaftaleno] Xanthpos [4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno]. El éster arilo **10** puede ser hidrolizado al correspondiente ácido **11** al usar un álcali tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El acoplamiento del ácido **11** con un amino apropiado puede producir una acrilamida **12** al utilizar un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse, BOP, PYOP, HATU, HBTU, EDC, o CDI. La remoción del grupo protector SEM en **12** para soportar al derivado de acrilamida **13** puede lograrse por medio del tratamiento con un ácido tal como BF₃, o TFA, y después del tratamiento con un amino tal como etilendiamina o amoníaco.

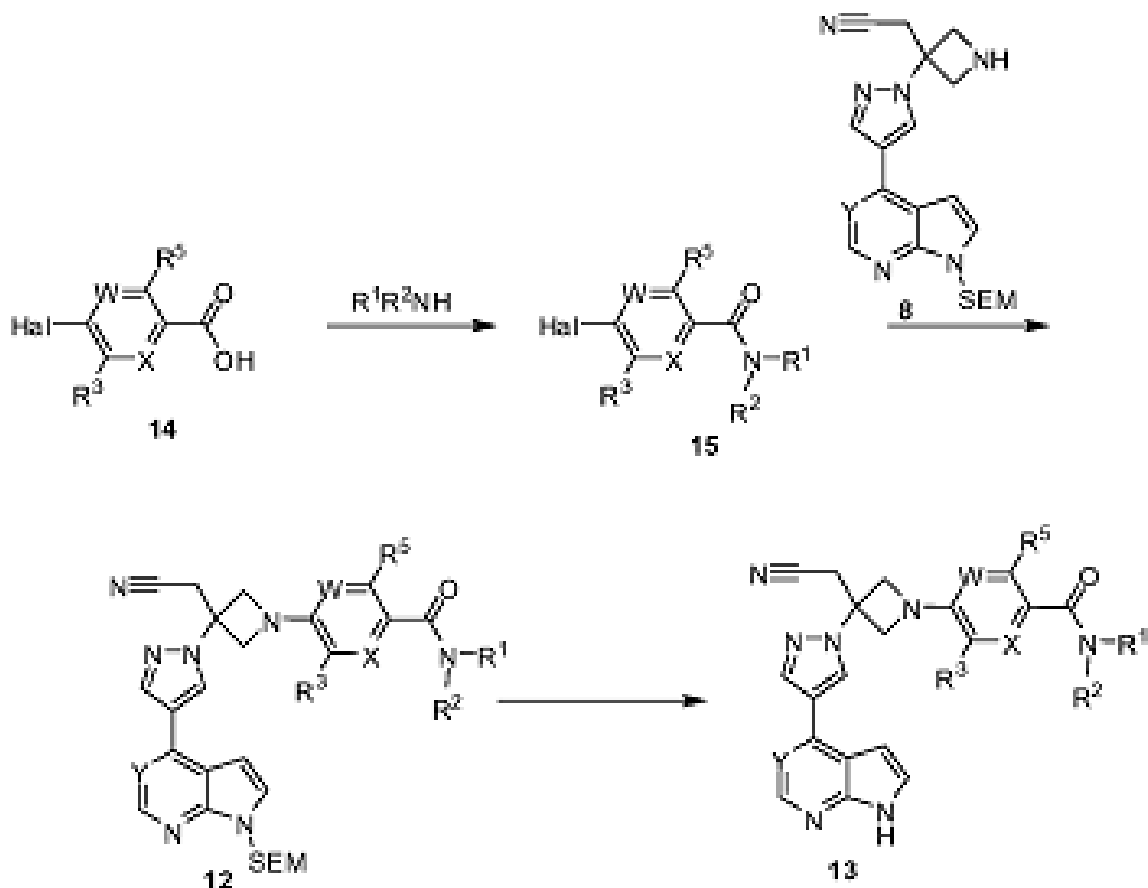
Esquema 1



Alternativamente, los derivados de acrilamida **13** pueden prepararse de acuerdo al procedimiento señalado en el esquema 2. Un ácido aromático **14** puede ser convertido convenientemente a su correspondiente amida **15** al utilizar un reactivo de acoplamiento de amidas tal como BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC, o CDI. Una aminación aromática de **8** con la amida **15** para producir **12** puede lograrse similarmente a aquellas formas descritas anteriormente en la presencia de un catalizador adecuado tal como, pero sin limitarse a, BINAP [2,2'-bis (difenilfosfino) - 1,1'-binaftalenol].

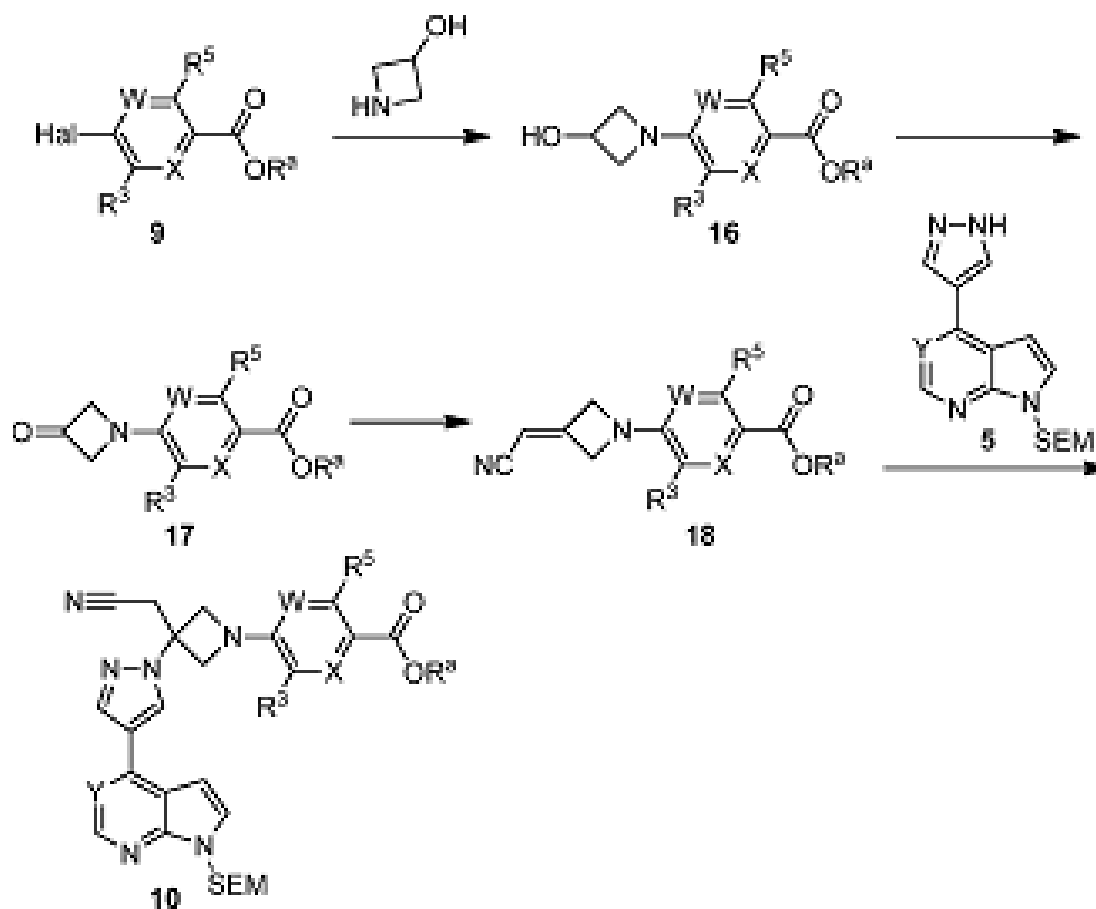
Tol-BINAP [2,2'-bis (di-p-tolilfosfino) -1,1'-binaftaleno], Xantphos [4,5- bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno]. La remoción del grupo protector SEM en **12** puede generar a la acrilamida **13** tal como se describió anteriormente.

Esquema 2



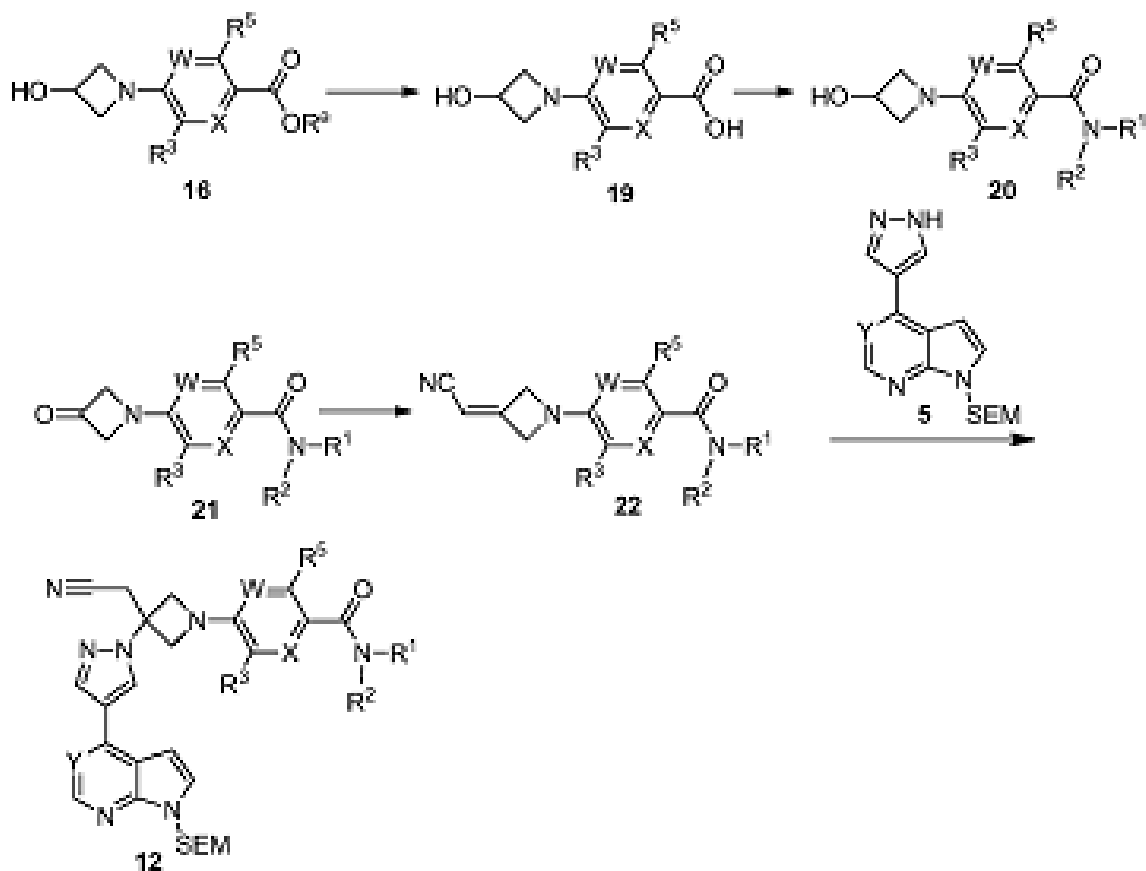
Una serie de derivados de ésteres arilos **10** puede prepararse de acuerdo a los métodos señalados en el esquema **3**. Un reemplazo del grupo que abandona Hal (Hal puede ser un halógeno, un OTs u OTf) en **9** por medio de 3-hidroazetidina para producir al compuesto **16** puede lograrse bajo condiciones térmicas en un solvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMSO, dioxano, DMF o NMP en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de sodio; o bajo condiciones de reacción de arilación N de tipo Ullmann catalizado con cobre utilizando yodo de cobre (I) y carbonato de potasio; o bajo condiciones de reacción de formación de enlaces C-N catalizados por medio de paladio utilizando Xantphos [4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno], [BINAP 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo], o P (o-To1) 3 [tri (o tolil) fosfina] como el ligando y carbonato de potasio o carbonato de cesio o terc- butóxido de potasio como la base. Nitrito α , β - no saturado **18** puede obtenerse por medio de una reacción Wittig de cianometilfosfonato dietílico con cetona **17** que puede darse por medio de una oxidación Swern de **16**. La adición de Michael de **5** con nitrito α , β - no saturado **18** puede soportar el aducto **10**.

Esquema 3



Asimismo, una serie de derivados de amidas arilas **12** puede prepararse de acuerdo a los procedimientos señalados en el esquema 4. El éster arilo **16** puede hidrolizarse a su correspondiente ácido **19** al utilizar un álcali tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El ácido **19** puede ser transferido a la arilamida **20** por medio de una reacción con una amina apropiada en la presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, pero sin limitarse a, BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC, o CDI. La oxidación de Swern de **20** puede producir la cetona correspondiente **21** la cual puede ser convertida a nitrito α,β no saturado **22** por medio de una reacción de Wittig con cianometilfosfonato dietílico. La adición de Michael de **5** con un nitrito α,β no saturado **21** puede soportar el aducto **12**.

Esquema 4



Métodos

Los compuestos del invento son inhibidores de JAK, y la mayoría de los compuestos del invento son inhibidores selectivos de JAK1. Un inhibidor selectivo de JAK1 es un compuesto que inhibe la actividad de JAK1 preferencialmente sobre otras quinasas de Janus. Por ejemplo, los compuestos del invento inhiben preferencialmente a JAK1 sobre uno o más JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas secciones, los compuestos inhiben a JAK1 preferencialmente sobre JAK2 (por ejemplo, tiene una tasa de IC_{50} de JAK1/JAK2 > 1) tal como se calculó al medir a IC_{50} a 1mM ATP (por ejemplo, refiérase al ejemplo A). En algunas secciones, los compuestos son más de alrededor de 10 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2, tal como se calculó al medir el IC_{50} a 1mM ATP. En algunas secciones, los compuestos son más de alrededor de 15 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2, tal como se calculó al medir el IC_{50} a 1mM ATP. En algunas secciones, los compuestos son más que alrededor de 20 veces más selectivos para JAK1 que para JAK2, tal como se calculó al medir el IC_{50} a 1mM ATP.

JAK1 juega un rol central en la señalización de varios senderos de citoquinas y factores de crecimiento que, cuando no están reguladas, puede resultar o contribuir en estados de enfermedad. Por ejemplo, niveles de IL-6 son elevados en la artritis reumatoide, una enfermedad en la cual se ha sugerido que tiene efectos de deterioro (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews* (Revisiones de Autoinmunidad), 8:538-42, 2009). Puesto que las señales de IL-6 son, por lo menos en parte, a través de JAK1, se espera que el antagonizar a IL-6 directamente o indirectamente a través de la inhibición de JAK1 suministra beneficios clínicos (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres JAK1 es mutado resultando en el crecimiento y sobrevivencia constitutivos de células tumorales no deseables (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci Estados Unidos* 106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres, niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan a JAK1 también podría contribuir a la enfermedad y/o sus síntomas asociados. Por lo tanto, los pacientes con aquellas enfermedades podrían beneficiarse de la inhibición de JAK1. Inhibidores selectivos de JAK1 podrían ser eficaces al evitar efectos potencialmente no deseables e innecesarios de la inhibición de otras quinasas de JAK.

Inhibidores selectivos de JAK1, en relación a otras quinasas de JAK, pueden tener muchas ventajas terapéuticas sobre otros inhibidores menos selectivos. En referencia a la selectividad en contra de JAK2, varias citoquinas importantes y factores de crecimiento señalizan a través de JAK2 incluyendo, por ejemplo, linfoma de células B

cutáneas de eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo). (Parganas E, et al. Cell (Célula). 93:385-95, 1998). Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de glóbulos rojos; por lo tanto una escasez de señalización que depende de Epo puede resultar en números reducidos de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento que depende de JAK2, juega un rol central en el control de la proliferación y maduración de megacariocitos-las células de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Como tal, una señalización reducida de Tpo reduciría el número de megacariocitos (megacariocitopenia) y una cuenta más baja de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede resultar en un sangrado no deseable y/o incontrolable. Una inhibición reducida de otros JAKs, tales como el JAK3 y el Tyk2, también podría ser deseable puesto que humanos que no tienen la versión funcional de estas quinasas han demostrado el padecer de muchas enfermedades tales como una inmunodeficiencia combinada severa o el síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. Inmunidad 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Naturaleza. 377:65-8, 1995). Por lo tanto un inhibidor de JAK1 con una afinidad reducida a otros JAKs tendría ventajas significativas sobre inhibidores que sean menos selectivos en referencia a efectos colaterales reducidos que involucran una supresión inmunológica, anemia y trombocitopenia.

Otro aspecto de este invento se refiere a compuestos del invento para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando a dicho individuo que necesite aquel tratamiento un monto o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de este invento o una de sus composiciones farmacéuticas. Una enfermedad asociada con JAK puede incluir a cualquier enfermedad, trastorno o condición que sea vinculada directamente o indirectamente de a la expresión o actividad del JAK, incluyendo una sobreexpresión y/o niveles de actividad anormal. Una enfermedad asociada con JAK también puede incluir a cualquier enfermedad, trastorno o condición que pudiese ser prevenida, mejorada o curada al modular la actividad de JAK.

Ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades que involucran al sistema inmunológico incluyendo, por ejemplo, al rechazo de trasplantes de órganos (por ejemplo, el rechazo de aloinjertos y la enfermedad del injerto versus el huésped).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes de tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad de intestinos inflamatorios, colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, Miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, enfermedades autoinmunes de tiroides, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD - chronic obstructive pulmonary disease), y similares. En algunas secciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno dérmico ampollar autoinmune tal como Pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampollar (BP - bullous pemphigoid).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen condiciones alérgicas tales como el asma, alergias alimenticias, dermatitis eccematosa, dermatitis de contacto, dermatitis atópica (eccema atópico), y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades virales tales como el Virus de Epstein Barr (EBV - Epstein Barr Virus), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, el Virus Varicela - Zoster (VZV - Varicella-Zoster Virus) y el Virus de Papiloma Humano (HPV - Human Papilloma Virus).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades asociadas con la rotación del cartílago, un ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia sinpatética de reflejo, algodistrofia, el síndrome de Tietze, atropatía costal, osteoartritis deformante Endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad Handigodu, degeneración resultante de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o la espondilitis anquilosante. Artropatía costal, osteoartritis deformans endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Hadigodu, degeneración que resulta de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o la espondilitis anquilosante.

Otros ejemplos de enfermedades o condiciones asociadas con JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, incluyendo condrólisis hereditaria, condrodisplasias, y pseudocndrodisplasias (por ejemplo, microtia, enotia y condrodisplasia metafisaria).

Más ejemplos de enfermedades o trastornos asociadas con JAK incluyen a enfermedades de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, irritación de la piel, sarpullido de la piel, sensibilidad en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias incluyendo algunos elementos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden causar sensibilización de la piel. En algunas secciones, la administración en conjunto o secuencialmente de por lo menos un inhibidor de JAK del invento junto con el agente que causa la sensibilidad no deseada puede ser de ayuda al tratar aquella sensibilización no deseada o dermatitis. En algunas secciones, la enfermedad dérmica es tratada por medio de la administración tópica de por lo menos un inhibidor de JAK del invento.

En secciones adicionales, la enfermedad asociada con JAK es cáncer incluyendo aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, el cáncer a la próstata, el cáncer renal, el cáncer hepático, el cáncer pancreático, el cáncer gástrico, el cáncer a la mama, el cáncer al pulmón, cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer de los tiroides, Glioblastoma multiforme, sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman, Leiomiomasarcoma, melanoma, etcétera),

cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como la leucemia linfoblástica (ALL - acute lymphoblastic leukemia), leucemia aguda mielógena (AML - acute myelogenous leukemia) o mieloma múltiple), y cáncer a la piel tal como el linfoma cutáneo de células T (CTCL - cutaneous T-cell lymphoma) y linfoma cutáneo de células B. Ejemplos de CTCLs incluyen al síndrome de Sezary y a Micosis fungoide.

En algunas secciones, los inhibidores de JAK aquí descritos, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como aquellos reportados en el número de serie de Estados Unidos 11/600 37,545, el cual es incorporado completamente en este documento por referencia, pueden ser utilizados para tratar cánceres asociados con inflamaciones. En algunas secciones, el cánceres asociado con la enfermedad inflamatoria de intestinos. En algunas secciones, la enfermedad de inflamación de intestinos es colitis ulcerosa. En algunas secciones, la enfermedad inflamatoria de intestinos es la enfermedad de Crohn. En algunas secciones, el cáncer asociado con la inflamación es cáncer asociado con colitis. En algunas secciones, el cáncer asociado con inflamación es cáncer del colon o cáncer colorrectal. En algunas secciones, el cáncer es cáncer gástrico, un tumor carcinoide gastrointestinal, un tumor estromal gastrointestinal (GIST - gastrointestinal stromal tumor), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir además aquellas caracterizadas por la expresión de: mutaciones de JAK2 tales como aquellas que tienen por lo menos una mutación en el dominio de pseudo-quinasas (por ejemplo, JAK2V617F); mutaciones de JAK2 que tienen por lo menos una mutación fuera del dominio de pseudo-quinasas; mutaciones de JAK1; mutaciones de JAK3; mutaciones del receptor de eritropoyetina (EPOR - erythropoietin receptor); o la expresión desregularizada de CRLF2.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir además a trastornos mieloproliferativos (MPDs - myeloproliferative disorders) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET - essential thrombocythemia), mielofibrosis primaria (PMF - primary myelofibrosis), leucemia mielógena crónica (CML - chronic myelogenous leukemia), leucemia mielomonocítica crónica (CMML - chronic myelomonocytic leukemia), síndrome hipereosinofílico (HES), enfermedad de mastocitos sistémicos (SMCD - systemic mast cell disease) y similares. En algunas secciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF - primary myelofibrosis), mielofibrosis post policitemia vera (Post-PV MF - post polycythemia vera myelofibrosis) o mielofibrosis post trombocitemia esencial (post-ET MF - post-essential thrombocythemia myelofibrosis)). En algunos ejemplos, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis con metaplasia mioide (MMM). En algunas secciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post-trombocitemia esencial (Post-ET MF - post-essential thrombocythemia myelofibrosis). En algunas secciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post policitemia vera (Post-PV MF - post polycythemia vera myelofibrosis).

Este invento suministra además compuestos para su uso en métodos para tratamiento de psoriasis u otros trastornos de la piel por medio de la administración de una formulación tópica que contiene un compuesto del invento.

En algunas secciones, los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados para tratar hipertensión arterial pulmonar.

Este invento suministra además compuestos para su uso en el método para el tratamiento de efectos colaterales dermatológicos de otros fármacos por medio de la administración del compuesto del invento. Por ejemplo, muchos agentes farmacéuticos resultan en reacciones alérgicas no deseadas las cuales se puede manifestar como irritaciones en forma de acné o dermatitis relacionadas. Agentes farmacéuticos de ejemplo que tienen aquellos efectos colaterales no deseados incluyen a medicamentos anti-cáncer tales como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Los compuestos del invento pueden administrarse sistémica mente o tópicamente (por ejemplo, ubicado en la cercanía de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto colateral dermatológico no deseado. En algunas secciones, el compuesto del invento puede ser administrado tópicamente junto con uno o más elementos farmacéuticos, donde el otro elemento farmacéutico cuando se aplica tópicamente en la ausencia de un compuesto del invento causa dermatitis por su contacto, una sensibilización alérgica al contacto o una enfermedad dérmica similar. Asimismo, las composiciones del invento incluyen a formulaciones tópicas que contienen al compuesto del invento y un agente farmacéutico adicional que puede causar dermatitis, trastornos de la piel o efectos colaterales relacionados. Enfermedades adicionales asociadas con JAK incluyen a enfermedades de inflamación e inflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen a la sarcoidosis, enfermedades inflamatorias de los ojos (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias del ducto respiratorio (por ejemplo, el ducto respiratorio superior incluyendo a la nariz y a los senos tales como rinitis o sinusitis o al ducto respiratorio inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias. En algunas secciones, la enfermedad de inflamación del ojo es blefaritis.

Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden utilizarse además para tratar lesiones de reperusión isquémica o una enfermedad o condición relacionada a un evento isquémico inflamatorio tal como un paro cardíaco o un ataque cardíaco. Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados además para tratar un estado de enfermedad

controlado por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de una cirugía de derivación o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen a una falla cardíaca crónica). Los inhibidores de JAK aquí descritos también pueden ser utilizados para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como aquella resultante de o asociada con cáncer. Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados para tratar a reestenosis, esclerodermia o fibrosis. Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados además para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Refiérase, por ejemplo, a Dudley, A.C. et al Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2,

Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados además para tratar otras enfermedades inflamatorias tales como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) y el golpe séptico.

Los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser usados además para tratar la gota y el tamaño de próstata incrementado debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Otras enfermedades asociadas con JAK incluyen a enfermedades de reabsorción ósea tales como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea también puede ser asociada con otras condiciones tales como un desbalance hormonal y/o terapia hormonal, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, sarcoidosis ósea) o cáncer (por ejemplo, mieloma). La reducción de la resorción ósea debido a los inhibidores de JAK puede ser de alrededor del 10%, alrededor del 20%, alrededor del 30%, alrededor del 40%, alrededor del 50%, alrededor del 60%, alrededor del 70%, alrededor del 80% o alrededor del 90%.

En algunas secciones, los inhibidores de JAK aquí descritos pueden ser utilizados además para tratar a una enfermedad de ojo seco. Tal como se utiliza aquí, la "enfermedad de ojo seco" tiene el propósito de abarcar los estados de enfermedad resumidos en un reporte oficial reciente de la Conferencia de Ojo Seco (DEWS - Dry Eye Workshop), que definió al ojo seco como "a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface." ("Una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que resulta en síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad de la lámina lacrimal con un daño potencial a la superficie ocular. Es acompañada por una osmolaridad incrementada de la lámina lacrimal y de inflamación de la superficie ocular.") Lemp. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop" ("La Definición y Clasificación de la Enfermedad de Ojo Seco: informe del Subcomité de Definición y Clasificación del Taller internacional del Ojo Seco", The Ocular Surface (la superficie ocular), 5(2), 75-92 abril 2007. En algunas secciones, el trastorno de ojo seco es seleccionado de un trastorno de ojo seco por deficiencia de lágrimas acuosas (ADDE - aqueous tear deficient dry eye) o la enfermedad de evaporación de ojo seco, o sus combinaciones apropiadas. En algunas secciones, la enfermedad de ojo seco es el ojo seco del síndrome de Sjogren (SSDE - Sjogren syndrome dry eye). En algunas secciones, el trastorno de ojo seco es un trastorno de ojo seco que no corresponde al síndrome de Sjogren (NSSDE - non-Sjogren syndrome dry eye).

En otro aspecto adicional, este invento suministra compuestos para su uso en métodos para tratamiento de conjuntivitis, uveítis (incluyendo a uveítis crónica), coroiditis, retinitis, ciclitis, scleritis, epiescleritis, o iritis; el tratamiento de inflamación o dolor relacionado con trasplantes de córnea, LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser - laser assisted in situ keratomileusis), queratectomía fotorrefractiva, o LASEK (queratomileusis sub-epitelial asistida por láser - laser assisted sub-epithelial keratomileusis); pérdida inhibidora de la agudeza visual relacionada al trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, o LASEK; o el rechazo inhibidor de trasplantes en un paciente que lo necesita, que se conforma de administrar al paciente un monto terapéuticamente efectivo del compuesto del invento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente el compuesto del invento, o en combinación con otro individuo de JAK, tal como aquellos reportados en el reporte con el número de serie de Estados Unidos 11/637,545, pueden ser utilizados para el tratamiento de disfunción o falla respiratoria asociada con infecciones virales, tales como la influenza y SARS.

En algunas secciones, este invento suministra un compuesto tal como es descrito en cualquiera de las secciones aquí indicadas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método del tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos aquí descritos. En algunas secciones, este invento suministra el uso de un compuesto tal como fue descrito en cualquiera de las secciones de este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para uso en un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos aquí descritos.

En algunas secciones, este invento suministra un compuesto tal como se describe en cualquiera de las secciones de este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para regular a JAK1. En algunas secciones, este invento también suministra el uso de un compuesto tal como se describe en cualquiera de las secciones de esta presentación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para su uso en un método para regular a JAK1.

Tal como se utiliza aquí, el término “contactar” se refiere a juntar a 2 partículas indicadas en un sistema in vitro o in vivo. Por ejemplo, el “contactar” a una JAK, con un compuesto del invento incluye la administración de un compuesto de este invento a un individuo o paciente, tal como un humano que tenga una JAK, así como, por ejemplo, el introducir a un compuesto del invento en una muestra que contiene una preparación celular purificada que contiene al JAK.

Tal como se utiliza aquí, el término “individuo” o “paciente”, utilizados intercambiamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates, y más preferiblemente humanos.

Tal como se utiliza aquí, la frase “monto terapéuticamente efectivo” se refiere al monto de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se quiere provocar en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro empleado clínico. En algunas secciones, el monto terapéuticamente efectivo es de alrededor de 5 mg a 1000 mg, o alrededor de 10 mg a 500 mg.

Tal como se utiliza aquí, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, contrarrestando un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) aliviando la enfermedad; por ejemplo, aliviando una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, reversando la patología y/o sintomatología) tal como la reducción de la gravedad de la enfermedad. En una sección, el tratar o el tratamiento incluye la prevención de la enfermedad; por ejemplo, la prevención de una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que podría estar predispuesto para la enfermedad, condición o trastorno pero que no experimenta todavía o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad.

Terapias de Combinación

Uno o más de los agentes farmacéuticos tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como los inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399 u otros agentes que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos aquí descritos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con JAK. Uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden ser administrados a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Ejemplos de elementos quimioterapéuticos incluyen a inhibidores de proteasomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes que dañan el ADN, tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Ejemplos de esteroides incluyen a corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Ejemplos de inhibidores Bcr-Abl incluyen a los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables del género y de las especies presentadas en la patente de Estados Unidos número 5,521,184, WO 04/005281, y número de serie U.S. Ser. No. 60/578,491.

Ejemplos adecuados de inhibidores de Flt-3 incluyen a compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se presentan en WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Ejemplos adecuados de inhibidores RAF incluyen a compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se presentan en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Ejemplos adecuados de inhibidores FAK incluyen a compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se presentan en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas secciones, uno o más de los compuestos del invento pueden ser utilizados en combinación con uno o más inhibidores de quinasas incluyendo imatinib, particularmente para el tratamiento de pacientes que son resistentes a la imatinib u otros inhibidores de quinasas.

En algunas secciones, uno o más inhibidores de JAK de este invento pueden ser utilizados en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como la mieloma múltiple, y puede mejorar la respuesta del tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico individualmente, sin la exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la mieloma múltiple, pueden incluir, sin limitarse a, melfalán, melfalán con prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Agentes adicionales utilizados en el tratamiento de la mieloma múltiple incluyen a los inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de

combinar un inhibidor de JAK de este invento con un agente adicional. Además, la resistencia de varias células de mieloma a agentes tales como la dexametasona pueden ser reversibles con el tratamiento con un inhibidor de JAK de este invento. Los agentes pueden ser combinados con estos compuestos en formas de una sola dosis o de dosis continuas, o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosis separadas.

En algunas secciones, un corticosteroide tal como la dexametasona es administrado a un paciente en combinación con por lo menos un inhibidor de JAK donde la dexametasona es administrada intermitentemente en vez de en forma continua.

En algunas secciones adicionales, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK del invento con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes de, o durante, y/o des pues de un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre.

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es acetónido de fluocinolona (Retisert®) o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®).

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas secciones, el corticosteroide es triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es seleccionado de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (VISMED, Lantibio / TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (testosterona, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), ecabet sodio (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15- (s) -hydroxieicosatetraenóico (15 (S) -HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacritty), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (duramicina, Moli1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R) -3,4-dihidroxi-546 - [(3-yodofenil) metilamino] purin-9-il] -N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Argentis), RX-10045 (análogo sintético de resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), lacritina (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS 0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxiclo-roquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), Actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa, o talidomida.

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es una gente anti- angiogénico, un agonista colinérgico, un modulador del receptor TRP-1, un bloqueador del canal de calcio, un secretagogo de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un agonista del receptor P2Y2, un agonista de receptor muscarínico, un inhibidor de mTOR, otro inhibidor de JAK, un inhibidor de quinasa Bcr-Abl, un inhibidor de la quinasa Flt-3, un inhibidor de la quinasa RAF, y un inhibidor de la quinasa FAK tal como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 006/056399, la cual es incorporada completamente en este documento por referencia. En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de la tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina). En algunas secciones, el agente terapéutico adicional se enlaza con FKBP12. En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es un agente alquilante o un agente de vinculación transversal de ADN; un agente anti metabolito/demetilante (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina o azacitidina); una terapia anti-hormonal (por ejemplo, antagonistas de receptores hormonales, SERMs o inhibidores de aromatasas); un inhibidor mitótico (por ejemplo, vincristina o paclitaxel); un inhibidor de topoisomerasa (I o II) (por ejemplo, mitoxantrona y irinotecano); inductores de apoptosis (por ejemplo, ABT-737); una terapia de ácido nucleico (por ejemplo, antisentido o RNAi); ligandos de receptores nucleares (por ejemplo, agonistas y / o antagonistas: el ácido trans-retinoico o bexaroteno); agentes epigenéticos de focalización como los inhibidores de la histona deacetilasa (por ejemplo vorinostat), agentes hipometilantes (por ejemplo decitabina); reguladores de la estabilidad de las proteínas como los inhibidores de Hsp90, ubiquitina y / o moléculas que conjugan o que separan a la ubiquitina; o un inhibidor de EGFR (erlotinib).

En algunas secciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales son gotas demulcentes para ojos (también conocidas como "gotas artificiales"), que incluyen, pero que no se limitan a, composiciones se contienen alcohol polivinílico, metilcelulosa de hidroxipropilo, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo PEG400), o carboximetilcelulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco al compensar la capacidad reducida de humectación y lubricación de la lámina lacrimal. En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es un medicamento mucolítico, tal como la N-acetil-cisteína, la cual puede interactuar con las mucorproteínas y, por lo tanto, para reducir la viscosidad de la lámina lacrimal.

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional incluye un agente antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico o antiinflamatorio incluyendo agentes anti inflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen a aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina,

estreptomicina, netilmicina, y kanamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paromomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromoglicato; lodoxamide; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico de azalida.

En algunas secciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de una o más quinasas de Pim. El 2º agente terapéutico en los métodos y composiciones de este invento puede ser cualquier agente activo, tal como un compuesto químico o una macromolécula o un bio - olímero, que inhibe por lo menos una quinasa de Pim, tal como Pim-1, Pim-2 o Pim-3. En algunas secciones, el inhibidor de Pim inhibe a Pim-1. En algunas secciones, el inhibidor de Pim inhibe a Pim-2. En algunas secciones, el inhibidor de Pim inhibe a Pim-3. En algunas secciones, el inhibidor de Pim inhibe a Pim-1, Pim-2 y a Pim-3. En algunas secciones, el inhibidor de Pim es selectivo para uno o más Pims por sobre otras quinasas. En otras secciones, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-1 por sobre Pim-2 y Pim-3. En otras secciones, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-2 por sobre Pim-1 y Pim-3. En otras secciones, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-3 por sobre Pim-1 y Pim-2.

Un inhibidor selectivo de Pim inhibe, generalmente, a la quinasa de Pim la cual es el objetivo de su selectividad siendo más potente para este blanco que para otros objetivos. En algunas secciones, la selectividad puede ser por lo menos alrededor de 2 veces, por lo menos alrededor de 3 veces, por lo menos alrededor de 5 veces, por lo menos alrededor de 10 veces, por lo menos alrededor de 20 veces, por lo menos alrededor de 50 veces, o por lo menos alrededor de 100 veces. La potencia puede ser medida por uno o más ensayos in vitro, tal como los ensayos suministrados más adelante en los ejemplos. Ejemplos de inhibidores de quinasa de Pim incluyen a los compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos números 7,750,007, WO 2011/057784, WO 2011/029802, WO 2010/026121, WO 2010/026122, WO 2010/026124, WO 2010/022081, WO 2010/022076, WO 2010/001169, WO 2010/000978, WO 2009/064486, WO 2009/109576, WO 2008/106692, WO 2008/124323 (US 2010/029633), WO 2008/082840 (Estados Unidos 2008/161578), WO 2008/082839 (publicación de aplicación de patente de Estados Unidos no. 2008/161559), WO2008/058126 (patente de Estados Unidos número. 7,750,007), y WO 2008/022164 (publicación aplicación de patente de Estados Unidos.No. 2010/210627).

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosis

Cuando se utilizan como elementos farmacéuticos, los compuestos del invento pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Éstas composiciones pueden ser preparadas en una forma bien conocida en la industria farmacéutica, y pueden ser administrados a través de una variedad de rutas, dependiendo en si se desea un tratamiento local o sistémico y dependiendo del área que va a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas de la mucosa incluyendo entregas intranasales, vaginales y rectales), pulmonar (por ejemplo, por medio de inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por medio de nebulizadores; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluyen inyecciones o infusiones intravenosas, intra - arteriales, subcutáneas, intra - peritoneales, intramusculares; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por medio de una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, acuosos, en forma de polvos o de bases aceitosas, espesadores y similares pueden ser necesarios o deseables.

Este invento también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como un ingrediente activo, al compuesto del invento o a sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas secciones, la composición es adecuada para una administración tópica. Al elaborar las composiciones del invento, el ingrediente activo es mezclado típicamente con un excipiente, diluido por un excipiente o enclaustrado dentro de un portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, una bolsita, un papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, pastillas, polvos, píldoras, bolsas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos de contienen, por ejemplo, hasta el 10% de su masa del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para suministrar el tamaño molecular apropiado antes de combinarse con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño molecular menor que 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño particular puede ser ajustado al triturarse para suministrar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo alrededor de 40 mesh.

Los compuestos del invento pueden ser triturados utilizando procedimientos de trituración tales como la trituración húmeda para obtener un tamaño particular apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de

formulaciones. Preparaciones divididas finamente (nano-partículas) de los compuestos del invento pueden prepararse con procesos conocidos en la industria, por ejemplo, refiérase a la aplicación internacional número WO 2002/000196.

5 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen a la lactosa, a la dextrosa, a la sacarosa, al sorbitol, al manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. La formulación también puede incluir adicionalmente a:
10 agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes preservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes impulsadores; y agentes saborizantes. Las composiciones del invento pueden ser formuladas para suministrar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de su administración al paciente al utilizar procedimientos conocidos en la industria.

15 En algunas secciones, la composición farmacéutica comprende a celulosa microcristalina silicificada (SMCC - silicified microcrystalline cellulose) y por lo menos un compuesto aquí descrito, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas secciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende alrededor del 98% de celulosa microcristalina y alrededor de un 2% de dióxido de silicio masa/masa.

20 En algunas secciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende por lo menos un compuesto aquí descrito, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas secciones, la composición comprende a por lo menos un compuesto aquí descrito, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y a por lo menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, y óxido de polietileno. En algunas secciones, la composición comprende por lo menos un compuesto aquí descrito, o una de sus sales
25 farmacéuticamente aceptables, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, y hidroxipropil metilcelulosa. En algunas secciones, la composición comprende por lo menos un compuesto aquí descrito, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, y óxido de polietileno. En algunas secciones, la composición incluye además a estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas secciones, la celulosa microcristalina es Avicel PH102TM. En algunas secciones, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316TM. En algunas secciones, la hidroxipropil metilcelulosa es hidroxipropil metilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M PremierTM) y/o hidroxipropil metilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel KOOLVTM). En algunas secciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105TM).

35 En algunas secciones, un proceso de granulación húmeda es utilizado para producir a la composición. En algunas secciones, un proceso de granulación seca es utilizado para producir a la composición.

La composición puede ser formulada en una forma de dosis en unidades, cada dosis puede contener alrededor de 5 a 1000 mg (1 g), más usualmente desde alrededor de 100 mg - 500 mg, del ingrediente activo. En algunas secciones, cada dosis contiene alrededor de 10 mg del ingrediente activo. En algunas secciones, cada dosis
40 contiene alrededor de 50 mg del ingrediente activo. En algunas secciones, cada dosis contiene alrededor de 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosis de unidades" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en relación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

45 En algunas secciones, las composiciones del invento contienen desde alrededor de 5 mg a 50 mg del ingrediente activo. Una persona que tiene un conocimiento ordinario en la industria apreciará que esto se refiere a compuestos o composiciones que contienen alrededor de 5 mg a 10 mg, alrededor de 10 mg a 15 mg, alrededor de 15 mg a 20 mg, alrededor de 20 mg a 25 mg, alrededor de 25 mg a 30 mg, alrededor de 30 mg a 35 mg, alrededor de 35 mg a 40 mg, alrededor de 40 mg a 45 mg o alrededor de 45 mg a 50 mg del ingrediente activo.

50 En algunas secciones, las composiciones del invento contienen desde alrededor de 50 mg a 500 mg del ingrediente activo. Una persona con un conocimiento normal en la industria apreciará que esto cubre a compuestos o composiciones que contienen alrededor de 50 mg a 100 mg, alrededor de 100 mg a 150 mg, alrededor de 150 mg a 200 mg, alrededor de 200 mg a 250 mg alrededor de 250 mg a 300 mg, alrededor de 350 mg a 400 mg, o alrededor de 450 mg a 500 mg del ingrediente activo.

60 En algunas secciones, las composiciones del invento contienen desde alrededor de 500 mg a 1000 mg del ingrediente activo. Una persona con conocimiento normal en la industria entenderá que esto comprende a compuestos o composiciones que contienen alrededor de 500 mg a 550 mg, alrededor de 550 miligramos a 600 mg, alrededor de 600 mg a 650 mg, alrededor de 650 mg a 700 mg, alrededor de 700 mg a 750 mg, alrededor de 750 mg a 800 mg, alrededor de 800 mg a 850 mg, alrededor de 850 miligramos a 900 mg, alrededor de 900 mg a 950 mg, o alrededor de 950 mg a 1000 mg del ingrediente activo.

65 El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y se administra generalmente en un monto farmacéuticamente efectivo. Se debe entender, sin embargo, que el monto del compuesto que es administrado

realmente será determinado usualmente de por un médico, de acuerdo a las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se está tratando, la ruta escogida de administración, el compuesto que está siendo administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, etcétera.

5 Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre - formulación sólida que contiene una mezcla homogénea del compuesto de este invento. Cuando nos referimos a estas composiciones de pre - formulación como homogéneas, el ingrediente activo es dispersado típicamente uniformemente a lo largo de la composición para que la composición pueda ser subdividida fácilmente en formas de unidades efectivas de dosis tales como tabletas, 10 pastillas y cápsulas. Esta pre - formulación sólida es subdividida en formas de dosis en unidades del tipo que se describió anteriormente que contienen de, por ejemplo, alrededor de 0.1 a 1000 mg del ingrediente activo de este invento.

15 Las tabletas o pastillas de este invento pueden ser cubiertas o compuestas de otra forma para suministrar una forma de dosis que contenga las ventajas de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o pastilla puede estar conformada de una dosis interna y de un componente de dosis externa, siendo el 2º en forma de sobre encima de la dosis interior. Los 2 componentes pueden estar separados por medio de una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales pueden ser utilizados para aquellas capas o coberturas entéricas. Estos 20 materiales incluyen a varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma tipo laca, alcohol etílico y acetato de celulosa. Las formas líquidas en las cuales los compuestos y las composiciones de este invento pueden incorporarse para su administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como el aceite de semillas de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco o el aceite de nuez, 25 así como elixires y otros portadores farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen a soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden 30 contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describió anteriormente. En algunas secciones, las composiciones son administradas por rutas respiratorias nasales u orales para efectos locales o sistémicos. Las composiciones pueden ser nebulizadas para su uso por medio de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser retiradas directamente desde un dispositivo nebulizado o el dispositivo nebulizado puede ser adherido a máscaras faciales o a máquinas de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones en 35 soluciones, suspensiones o polvos pueden administrarse oralmente o nasalmente desde dispositivos que entregan la formulación en una forma apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas secciones, ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrofóbicos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones portadoras de 40 cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes adicionales, por ejemplo, glicerimonostearato, PEG-glicerimonostearato y alcohol cetilestearílico. Se pueden formular geles utilizando alcohol isopropílico y agua, en una combinación adecuada con otros componentes tales como, por ejemplo, el glicerol, la hidroxietilcelulosa y similares. En algunas secciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos alrededor de 0.1, por lo menos alrededor de 0.25, por lo menos alrededor de 0.5, por lo menos alrededor de uno, por 45 lo menos alrededor de 2, por lo menos alrededor de 5% de la masa del componente del invento. Las formulaciones tópicas pueden ser empacadas adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que son asociados opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra condición de la piel.

El monto del compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está 50 administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden ser administradas a un paciente que ya está padeciendo de la enfermedad en un monto suficiente como para curar o detener por lo menos parcialmente a los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Dosis efectivas dependerán en la condición de la enfermedad que se está tratando así como el juicio del médico que está atendiendo dependiendo de los 55 tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden ser en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas por medio de técnicas convencionales de 60 esterilización, o pueden ser filtradas para que sean estériles. Soluciones acuosas pueden ser empacadas para su uso de esa forma, o liofilizadas, siendo la preparación liofilizada en combinación con un portador acuoso estéril para su administración. El pH de las preparaciones del compuesto estarán típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente desde 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se debe entender que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores que se ha mencionado resultará en la formación de sales farmacéuticas.

65 La dosis terapéutica de un compuesto de este invento puede variar de acuerdo a, por ejemplo, el uso particular para cual se está haciendo tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el

juicio del médico que prescribe la receta. La proporción o concentración de un compuesto del invento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos del invento pueden ser suministrados en un amortiguador fisiológico acuoso que contiene alrededor 0.1% a alrededor del 10% masa/volumen del compuesto para su administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son desde alrededor de 1 µg/kilogramo a alrededor de 1 g/kilogramo de la masa corporal por día. En algunas secciones, el rango de dosis varía desde alrededor de 0.01 miligramos/kilogramos a alrededor de 100 mg/kilogramos de la masa corporal por día. La dosis depende típicamente de aquellas variables tales como el tipo y grado de progreso de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su ruta de administración. Dosis efectivas pueden ser extrapoladas de las curvas de la respuesta de la dosis derivada de sistemas de pruebas de modelos in vitro o animales.

Las composiciones del invento pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos que se listaron anteriormente. En algunas secciones, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, es administrada como una composición oftálmica. Asimismo, en algunas secciones, los métodos comprenden la administración del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un portador oftálmicamente aceptable. En algunas secciones, la composición oftálmica es una composición líquida, una composición semisólida, una inserción, una lámina, micropartículas o nanopartículas.

En algunas secciones, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas secciones, la composición oftálmica es una composición semisólida. En algunas secciones, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a composiciones líquidas y semisólidas. En algunas secciones, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas secciones, la composición óptica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, un ungüento o un gel. En algunas secciones, la composición oftálmica es aplicada tópicamente en el frente del ojo, por debajo del párpado superior, en el párpado inferior y en el cul-de-sac. En algunas secciones, la composición oftálmica es esterilizada. La esterilización puede lograrse por medio de técnicas conocidas como la esterilización por medio de filtración de la solución o calentando la solución en la ampolla que está lista para su uso. Las composiciones oftálmicas del invento pueden contener además a excipientes farmacéuticamente adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Ejemplos de aquellos excipientes son agentes conservantes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para la regulación de la presión osmótica.

Tal como se utiliza aquí, el término "portador oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que puede contener y liberar al compuesto, o a sus sales farmacéuticamente aceptables, y que es compatible con el ojo. En algunas secciones, el portador oftálmicamente aceptable es agua o una solución o suspensión acuosa, pero también incluye aceites tales como aquellos utilizados para hacer ungüentos y matrices poliméricas tales como los que se utilizan en inserciones oculares. En algunas secciones, la composición puede ser una suspensión acuosa conformada del compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones oftálmicas líquidas, incluyendo a ungüentos y suspensiones, pueden tener una viscosidad que es adecuada para la ruta seleccionada de administración. En algunas secciones, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el rango de alrededor de 1000 a 30,000 centipoise.

En algunas secciones, las composiciones oftálmicas pueden incluir además uno o más surfactantes, adyuvantes, tampones, antioxidantes, ajustadores de tonicidad, conservantes (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, polyquaterium-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol 400, hidroximetil celulosa propilenglicol, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico, e hidroxipropil celulosa) y similares. Aditivos en la formulación podrían incluir, pero no se limitan a, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácido sórbico, metil parabeno, propil parabeno, clorhexidina, aceite de ricino, y perborato de sodio.

Composiciones oftálmicas acuosas (soluciones o suspensiones) generalmente no con tienen constituyentes fisiológicamente u oftálmicamente dañinos. En algunas secciones, se utiliza agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ajustarse al agregar cualquier ácido, base o amortiguador de ajuste del pH fisiológicamente y oftálmicamente aceptable, a un rango de alrededor de 5.0 a 8.5. Ejemplos oftálmicamente aceptables de ácidos incluyen a ácidos acéticos, bóricos, cítricos, lácticos, fosfóricos, hidroclóricos y similares, y ejemplos de bases incluyen a hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trometamina, trishidroximetilamino-metano, y similares. Las sales y amortiguadores incluyen a citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y las mezclas de los ya mencionados ácidos y bases.

En algunas secciones el 2 utiliza 2 e involucra la formación o suministro de un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de un agente terapéutico que no es removido rápidamente por lágrimas u otros mecanismos de despeje del ojo. Esto permite una alta concentración continua y sostenida del agente terapéutico para que esté presente en el fluido de la superficie externa del ojo por medio de una sola aplicación. Sin desear atarse a cualquier teoría, se cree que la absorción y penetración puede

5 depender de la concentración del medicamento disuelto en la duración del contacto del tejido externo con el fluido que contiene al medicamento. En la misma forma en que el medicamento es removido por medio del despeje del fluido ocular y/o la absorción al tejido ocular, se suministra más medicamento, por ejemplo, disuelto, en el fluido ocular reabastecido del depósito. Asimismo, el uso de un depósito puede facilitar aún más la carga del tejido ocular para más agentes terapéuticos no solubles. En algunas secciones, el depósito puede permanecer hasta 8 horas o más. En algunas secciones, las formas de depósitos oftálmicos incluyen, pero no se limitan a, suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos e inserciones sólidas.

10 En algunas secciones, la composición oftálmica es un ungüento o un gel. En algunas secciones, la composición oftálmica es un portador de entrega que se basa en aceites. En algunas secciones, la composición comprende a una base de petróleo o de lanolina la cual es agregada al ingrediente activo, usualmente en un 0.1 a un 2% y excipientes. Bases comunes podrían incluir, pero no se limitan a, aceites minerales, vaselina y sus combinaciones. En algunas secciones, el ungüento es aplicado como un lazo al párpado inferior.

15 En algunas secciones, la composición oftálmica es una inserción oftálmica. En algunas secciones, la inserción oftálmica es biológicamente inerte, suave, bio-erosionable, visco-elástica, estable a la esterilización después de su exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones de bacterias que están en el aire, bio-erosionable, bio compatible y/o visco -elástica. En algunas secciones, la inserción comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ejemplo, una matriz polimérica. La matriz es comúnmente un polímero y el agente terapéutico es generalmente dispersado en ese lugar o atado a la matriz polimérica. En algunas secciones, el agente terapéutico puede ser liberado lentamente desde la matriz por medio de disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas secciones, el polímero es bio-erosionable (soluble) y su tasa de disolución puede controlar la tasa de liberación del agente terapéutico allí dispersado. En otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se descompone de tal forma por medio de hidrólisis para liberar, por lo tanto, al agente terapéutico allí vinculado o dispersado. En secciones adicionales, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados con una cobertura polimérica adicional para controlar la liberación aún más. En algunas secciones, la inserción comprende a un polímero biodegradable tal como la policaprolactona (PCL), un copolímero acetato de etileno/vinilo (EVA – etilene/vynil acetate), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nylon, o poli (dl-lactida-co-glicolida) (PLGA), o un copolímero. En algunas secciones, el agente terapéutico es dispersado en el material de la matriz o dispersado entre la composición monomérica utilizada para hacer al material de la matriz antes de su polimerización. En algunas secciones, el monto del agente terapéutico es desde alrededor de 0.1 as el 50%, o desde alrededor del 2 al 20%. En otras secciones, la matriz polimérica biodegradable o bio-erosionable es utilizada para que la inserción que ha sido utilizada no tenga que ser removida. En la misma forma en que el polímero biodegradable o bio-erosionable es degradado o disuelto, el agente terapéutico es liberado.

35 En otras secciones, la inserción oftálmica comprende un polímero, que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems" ("Polímeros utilizados en formas de dosis oculares y sistemas de entrega de medicamentos"), Asian J. Pharm., Páginas 12-17 (Enero 2008). En algunas secciones, la inserción comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero acrilato o metacrilato (por ejemplo, la familia Eudragit® de polímeros de Rohm o Degussa), hidroximetil celulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli (amidoamina), poli (dimetil siloxano), óxido de polietileno, poli (lactida-co-glicolida), poli (2-hidroxietilmetacrilato), poli (alcohol vinílico), o poli (fumarato propileno). En algunas secciones, la inserción comprende a Gelfoam® R. En algunas secciones, la inserción es un ácido poli acrílico de una conjugación de 450 kDa- cisteína.

45 En algunas secciones, la composición oftálmica es una lámina oftálmica. Los polímeros adecuados para aquellas láminas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en Wagh, et ál. (Ibídem). En algunas secciones, la lámina es un lente de contacto suave, tal como aquellos hechos de co-polímeros de N, N-dietilacrilamida y ácido metacrílico reticulado con dimetacrilato de etilenglicol.

50 En algunas secciones, la composición oftálmica comprende a microesferas o nano- partículas. En algunas secciones, las microesferas son hechas de gelatina. En algunas secciones, las microesferas son inyectadas al segmento posterior del ojo, en el espacio de la coroidea, en la esclerótica, vía intravítrea o sub-retinalmente. En algunas secciones, las microesferas o nano-partículas se conforman de un polímero incluyendo a, pero sin limitarse a, aquellos descritos en Wagh, et al. (Ibídem), los cuales son incorporados completamente en este documento por medio de referencia. En algunas secciones, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido itacónico, poli (butil) cianoacrilato, policaprolactona, poli (isobutil) caprolactona, poli (ácido- láctico-co-ácido- glicólico) o ácido poli (láctico). En algunas secciones, las microesferas o nanopartículas son conformadas de partículas lípidas sólidas.

60 En algunas secciones, la composición oftálmica se conforma de una resina de intercambio de iones. En algunas secciones, la resina de intercambio de iones es una zeolita inorgánica o una resina orgánica sintética. En algunas secciones, la resina de intercambio de iones incluye, pero no se limita a, aquellas descritas en Wagh, et ál. (Ibídem), la cual está incorporada en este documento completamente por medio de referencia. En algunas secciones, la resina de intercambio de iones es un ácido poli acrílico parcialmente neutralizado.

En algunas secciones, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas secciones, el agente terapéutico o un agente suspensor polimérico es suspendido en un medio acuoso. En algunas secciones, las suspensiones poliméricas acuosas pueden ser formuladas de tal forma que retengan la misma o virtualmente la misma viscosidad en el ojo que este tenía antes de su administración al ojo. En algunas secciones, pueden formularse para que exista una solidificación incrementada cuando entren en contacto con el fluido lacrimal.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de este invento se refiere a los compuestos marcados del invento (radio-marcados, fluorescentemente-marcados, etcétera) que serían útiles no solamente para técnicas de tomas de imágenes pero también en ensayos, in vitro e in vivo, para localizar y cuantificar a JAK en muestras de tejidos, incluyendo humanos, y para identificar a ligandos de JAK por medio de enlaces de inhibición de un componente marcado. Asimismo, este invento incluye ensayos de JAK que contienen aquellos compuestos marcados.

Este invento incluye además compuestos marcados isotópicamente del invento. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto del invento donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente que la masa atómica o el número de masa que se encuentran comúnmente en la naturaleza (es decir, que ocurre naturalmente). Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de este invento incluyen, pero no se limitan a, ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que es incorporado en el compuesto instantáneo radio-marcado dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para la marcación de JAK in vitro y ensayos de competición, los compuestos que incorporan a ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , o ^{35}S generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de tomas de imágenes por medio de radio los ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br o ^{77}Br generalmente serán los más útiles.

Se debe entender que un "compuesto radio-marcado" o un "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado a por lo menos un radionúclido. En algunas secciones, el radionúclido es seleccionado de un grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas secciones, el compuesto incorpora a 1, 2 o 3 átomos deuterios.

Este invento puede incluir además a métodos sintéticos para la incorporación de radio-isótopos en compuestos del invento. Métodos sintéticos para la incorporación de radio-isótopos a compuestos orgánicos son bien conocidos en la industria, y una persona con un conocimiento normal en la industria puede reconocer fácilmente los métodos aplicables para los compuestos del invento.

Un compuesto marcado del invento puede ser utilizado para un ensayo de examinación para identificar/evaluar a los compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) que es marcado puede ser evaluado para detectar su capacidad para enlazar a JAK al monitorear su variación de concentración cuando se pone en contacto con el JAK, al monitorear su marcación. Por ejemplo, un compuesto (marcado) puede ser evaluado para detectar su capacidad para reducir el enlace de otro compuesto que se conoce por enlazarse a un JAK (es decir, un compuesto estándar). Asimismo, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar en lo que se refiere a enlaces al JAK tiene una correlación con su afinidad de enlace. Adversamente, en algunos otros ensayos de examinación, el compuesto estándar es marcado y los compuestos de prueba no son marcados. Asimismo, la concentración del compuesto estándar marcado es monitoreada para evaluar la competición entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de enlace relativa del compuesto de prueba es por lo tanto obtenida.

Botiquines

Este invento también incluye botiquines farmacéuticos útiles, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con JAK, tales como el cáncer, que incluyen uno o más contenedores con una composición farmacéutica que contiene un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto del invento. Aquellos equipos pueden incluir además, si se desease, uno o más de varios componentes de equipos farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etcétera, u otros elementos que puedan ser útiles tal como será aparente para aquellas personas con conocimiento en la industria. Instrucciones, ya sea como inserciones o etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que deben administrados, guías para la administración, y/o guías para la mezcla de los componentes, también pueden incluirse en el botiquín.

El invento será descrito en mayor detalle en forma de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son ofrecidos con propósitos ilustrativos, y no es su intención el limitar al invento de cualquier manera. Aquellas personas con conocimiento en la industria reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no-críticos que pueden cambiarse o modificarse para generar esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los ejemplos han demostrado ser inhibidores de JAK de acuerdo a por lo menos un ensayo descrito más adelante.

EJEMPLOS

Procedimientos experimentales para compuestos del invento son suministrados más adelante. La purificación LC-MS de preparaciones de acceso abierto de algunos compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento dirigidos de masa de Waters. La configuración, protocolos y software de control del equipo básico para la operación de estos sistemas ha sido descrita en detalle en trabajos literarios. Refiérase, por ejemplo a, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS" ("Dos Bombas en Configuración de Dilución de Columnas para LC-MS de Preparación", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification" ("Optimización de Configuraciones y Métodos LC-MS de Preparación para una Purificación de Síntesis en Paralelo"), K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Hague, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" ("Purificación de LC-MS de Preparación: Optimización Mejorada del Método Específico de Compuestos"), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados fueron sujetos típicamente a una espectrometría de masa de cromatografía líquida analítica (LCMS - liquid chromatography mass spectrometry) para detectar la pureza bajo las siguientes condiciones: instrumento; Agilent de las series 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 micrómetros, 2.1 x 5.0 milímetros, amortiguadores: fase móvil A: 0.025% de TFA en agua y fase móvil B: 0.025% de TFA en acetonitrilo; gradiente 2% a 80% de B en 3 minutos con un caudal de 1.5 ml/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también fueron separados en una escala de preparación por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento de fases en reversa (RP-HPLC - reverse-phase high performance liquid chromatography) con un detector MS o cromatografía de destellos (gel de sílice) tal como se indicó en los ejemplos. Las condiciones típicas de columnas de la cromatografía líquida de alto rendimiento de fases en reversa (RP-HPLC - reverse-phase high performance liquid chromatography) son las siguientes:

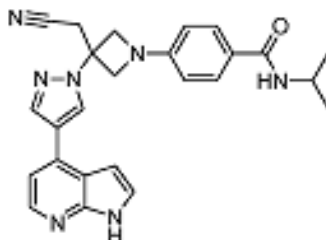
pH - 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 micrómetros, 19 x 100 mm de columna, eluyéndose con una fase móvil A: 0.1% de TFA (ácido trifluoroacético) en agua y la fase móvil B: 0.1 por ciento de TFA en acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente separador fue utilizado para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto tal como se describió en trabajos literarios previos [refiérase a "Preparative LCMS

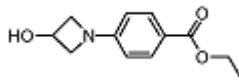
Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" ("Purificación de LCMS de Preparación: Optimización Mejorada del Método específico del Compuesto"), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Comúnmente, el caudal utilizado con un ancho de columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 micrómetros, columna de 19 x 100 mm, eluyéndose con la fase móvil A: 0.15 por ciento de NH₄OH en agua y una fase móvil B: 0.15 por ciento de NH₄OH en acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente separador fue optimizado para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto tal como se describió en trabajos literarios anteriores [refiérase a "Preparative LCMS

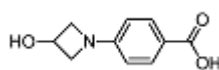
Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" ("Purificación de LCMS de Preparación: Optimización Mejorada del Método Específico del Compuesto"), K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Comúnmente, el caudal utilizado con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

Ejemplo 1. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilbenzamida

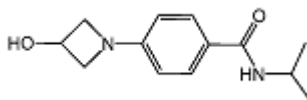


Paso 1: 4-(3-hidroxiacetidin-1-ilo) benzoato de etilo

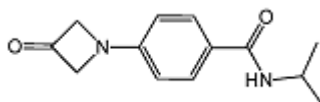
Una mezcla de 4-fluorobenzoato de etilo (0.841 g, 5.0 milimoles, Aldrich: Cat.#102644), hidrocloreto de acetidin-3-ol (0.438 gramos, 4.0 milimoles, Aldrich: Cat.#680079) y carbonato de potasio (1.38 gramos, 9.98 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (4 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue diluida con acetato etílico (50 ml) y enjuagada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada en MgSO₄, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-50%) para alcanzar el producto deseado (0.643 gramos, 72.6 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 222.1.

Paso 2: ácido 4-(3-hidroxiacetidin-1-il) benzoico

Una mezcla de 1-[4(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]-2-metoxietatona (1.33 g, 6.0 milimoles) y monohidrato de hidróxido de litio (504 mg, 12.0 milimoles) en agua (4 ml), metanol (3 ml) y THF (6 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla fue neutralizada con una solución acuosa de 3 N HCl (~4 ml) a un pH de alrededor de 7, extraído con acetato etílico, secado con Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo una presión reducida para generar al producto crudo (1.10 gramos, 94.9 por ciento) que fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin purificarse más. LCMS (M+H)⁺: m/z - 194.1.

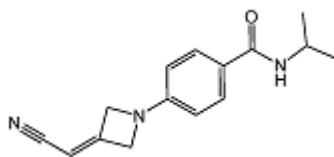
Paso 3: 4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida

Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (4.64 gramos, 10.5 milimoles, Aldrich: Cat.#226084) se agregó a una mezcla de ácido 4-(3-hidroxiacetidin-1-il)benzoico (1.93 gramos, 10.0 milimoles), 2-propanamina (4.26 mililitros, 50.0 milimoles) y N,N-diisopropiletilamina (3.88 gramos, 30.0 milimoles) en diclorometileno (10 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas, y diluida con DCM. La mezcla fue enjuagada con un NaHCO₃ acuoso y salmuera, secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (gradiente: 0-50%) para generar al producto deseado (2.21 gramos, 94.3 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z -235.1.

Paso 4: N-isopropilo- 4-(3-oxoazetidina-1-il)benzamida

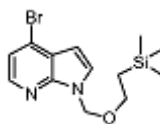
A una solución enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (1.05 mililitros, 12.4 milimoles) en diclorometileno (20 ml) se agregó en forma de gotas sulfóxido dimetílico (1.71 ml, 24.1 milimoles). La mezcla fue agitada a -78 °C durante 10 minutos. Luego una suspensión de 4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida (1.72 gramos, 7.34 milimoles) se agregó a diclorometileno (20 ml). La mezcla fue agitada a -78 °C durante una hora, y luego se agregó trietilamina (7.04 mililitros, 50.5 milimoles). La mezcla fue agitada a -78 °C durante 1.5 horas adicionales. La mezcla fue enjuagada con NaHCO₃ acuoso y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. Las precipitaciones fueron enjuagadas con éter y recaudadas por medio de filtraciones para generar al producto deseado (1.32 gramos, 77%) el cual fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin ninguna purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 233.1.

Paso 5: 4-[3-(cianometileno (azetidin-1-il))-N-isopropilbenzamida



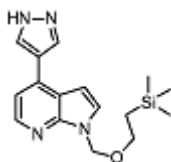
A una solución enfriada (desde -6 a 0 °C) de 1.0 M de terc- butóxido de potasio en tetrahidrofurano (7.10 ml, 7.10 milimoles) se agregó en forma de gotas una solución de cianometilfosfonato dietílico (1.20 mililitros, 7.43 milimoles, Aldrich: Cat. # D 91705) en tetrahidrofurano (10.0 mililitros) durante un período de 10 minutos a desde -6 a 0 °C. La reacción fue calentada y agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. La mezcla de la reacción fue enfriada nuevamente a -6 °C. A la mezcla de la reacción se le agregó entonces una solución de N-isopropil-4-(3-oxoazetidin-1-il) Benzamida (1.30 gramos, 5.60 milimoles) en tetrahidrofurano (10.0 mililitros) durante un período de 10 minutos. Durante este tiempo la temperatura de la mezcla de reacción estuvo entre -5 a 0 °C. A la reacción se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de gel sílice y enjuagada con acetato etílico. La filtración fue concentrada, y el residuo fue tratado con éter. Las precipitaciones formadas fueron recaudadas por medio de filtración dando 0.60 gramos del producto deseado. El líquido madre fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destello en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (gradiente: 30-80%) para generar el producto deseado (0.21 g), el producto total es de 81 g (57%). LCMS (M+H)+: m/z = 256.1.

Paso 6: 4-bromo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina



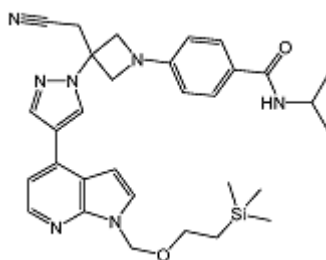
4-bromo-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (10.0 gramos, 0.0508 moles, Aldrich: Cat.#703451) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se enfrió bajo nitrógeno a 0 °C. Se agregó en forma de porciones hidruro de sodio (3.0 gramos, 0.0750 moles, con una dispersión del 60% en aceite mineral). La reacción fue agitada durante 10 minutos. Se agregó lentamente Cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (10.8 mililitros, 0.0609 moles, Aldrich: Cat.#238902) a la mezcla de la reacción, la cual se agitó a 0 °C durante 45 minutos, y se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue diluido con éter etílico (100 ml), y lavado con agua y salmuera, secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-25%) para generar el producto deseado (16.0 4 g, 96.6 por ciento) LCMS (M+H)+: m/z = 327.0/329.0.

Paso 7: 4-(1H-pirazol-4-il)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina



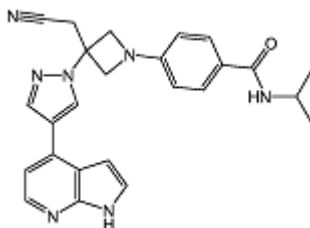
Una mezcla de 4-bromo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (1.63 gramos, 4.98 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato terc-butílico (1.61 g, 5.48 milimoles, Aldrich: Cat.#632732), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (288 mg, 0.249 milimoles) y carbonato de sodio (1.58 gramos, 14.9 milimoles) en 1,4-dioxano (16.0 mililitros) y agua (8.0 mililitros) se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue diluida con acetato etílico, y enjuagada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue tratado con éter, filtrado y enjuagado con éter para generar al producto deseado (1.08 gramos, 69%) lo cual fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)+: m/z = 315.1.

Paso 8: 4-(3-(cianometil)-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida



Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (0.811 gramos, 2.58 mmol), 4-[3-(cianometileno (azetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida (0.625 gramos, 2.45 milimoles) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (190 μ l, 1.3 milimoles) en acetonitrilo (8 ml, 200 mmol) se calentó a 50 °C durante una hora. Después de enfriarse, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue diluido con diclorometileno, neutralizado con 0.5 de una solución acuosa de N HCl con un pH de alrededor de 7. La capa orgánica fue enjuagada con salmuera, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida para generar el producto deseado (1.40 gramos, 84.3 por ciento), lo que fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 570.3.

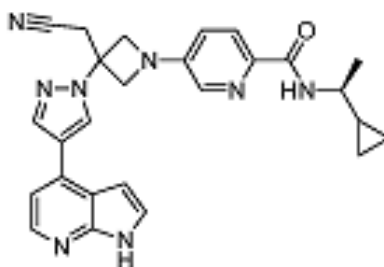
Paso 9: 4-(3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il-N-isopropilbenzamida



4-(3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il-N-isopropilbenzamida se disolvió en diclorometileno (5 ml). A la solución se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (2.5 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. Los materiales volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (10 ml). A la solución se le agregó etilendiamina (1 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 4 horas y fue purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar el producto deseado (0.415 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 440.1. La alta pureza (99.6 por ciento) del producto fue obtenida por medio de re-cristalización de acetona-éter.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

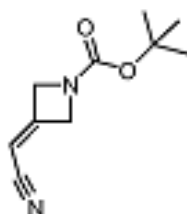
Ejemplo 2. 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida



Paso 1: 5-bromo-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida

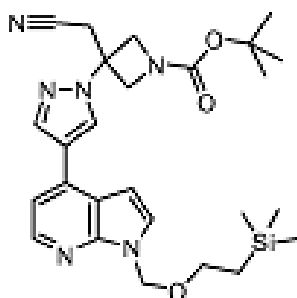
(1S)-1-ciclopropiletanamina (0.50 mililitros, 5.4 milimoles, Alfa Aesar: Cat.#H 27499) fue agregada a una mezcla de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (1.0 gramos, 5.0 milimoles, Alfa Aesar: Cat.#B 25675) en cloruro de metileno (30.0 mililitros), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (2.4 gramos, 5.4 milimoles) y N,N-diisopropiletanamina (1.7 mililitros, 9.9 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con Na₂CO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel de sílice con acetato etílico en hexanos (0-15%) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 269.0/271.0.

Paso 2: 3-(cianometileno)azetidín-1-carboxilato terc-butílico



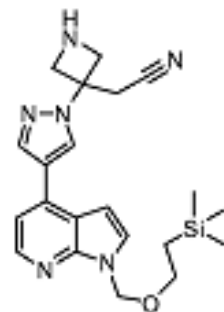
A una solución de 1.0M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (30.7 mililitros, 0.0307 moles) a 0 °C se le agregó en forma de gotas una solución de cianometilfosfonato dietílico (5.20 mililitros, 0.0322 moles) en tetrahidrofurano (39.12 mililitros). La reacción fue calentada a la temperatura del cuarto y enfriada entonces nuevamente a 0 °C. A la mezcla de la reacción se le agregó una solución de 3-oxoazetidín-1-carboxilato terc-butílico (5.0 gramos, 0.029 moles, Aldrich: Cat.#696315) en tetrahidrofurano (7.82 mililitros). A la reacción se le dejó calentarse a la temperatura del cuarto y se agitó durante la noche. Después de neutralizarse con agua, la mezcla fue extraída con acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ y evaporadas bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-70%) para generar al producto deseado (5.40 gramos, 95%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 217.1.

Paso 3: 3-(cianometil)-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrólo [2.3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato terc-butílico



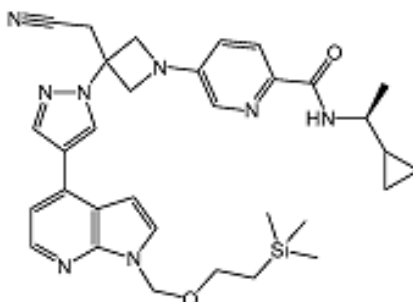
Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-1H-pirrólo [2.3-b]piridina (0.527 gramos, 1.68 milimoles), 3-(cianometileno)azetidín-1-carboxilato terc-butílico (0.358 gramos, 1.84 milimoles) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (135 µl, 0.903 milimoles) en acetonitrilo (4.0 mililitros) se calentó a 50 °C durante una hora. Después de enfriarse, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue diluido con acetato etílico, neutralizado con 0.5 de N HCl en forma de soluciones acuosas, se enjuaga con salmuera, se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para generar el producto deseado (0.85 gramos, cuantitativo) el que fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 509.3.

Paso 4: (3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-1H-pirrólo [2.3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il) acetonitrilo



3-(cianometil)-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato (0.85 gramos, 1.7 milimoles) se disolvió en acetato etílico (2 ml). A la solución se le agregó 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2.0 ml, 8.0 milimoles). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. Se le agregó éter, la mezcla fue centrifugada, y los solventes fueron decantados. El residuo fue secado al vacío para generar el producto deseado en forma de sal de HCl la cual fue usada directamente en el próximo paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 409.2.

Paso 5: 5-(3-(cianometil)-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida

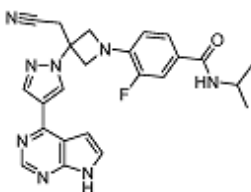


2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (91.1 mg, 0.146 milimoles, Aldrich: Cat.#481084) se agregó a la mezcla de clorhidrato de {3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo (0.445 gramos, 1.0 milimoles), 5-bromo-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida (0.2 y 73 g, 1.01 milimoles), y carbonato de cesio (0.971 gramos, 2.98 milimoles) en tolueno (10 ml) bajo N₂, seguido por acetato de paladio (32.2 miligramos, 0.143 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con acetato etílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo una presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-70%) para generar el producto deseado (0.350 gramos, 58.6 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 597.3.

Paso 6: 5-(3-(cianometil)-3-[4-(1-H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida

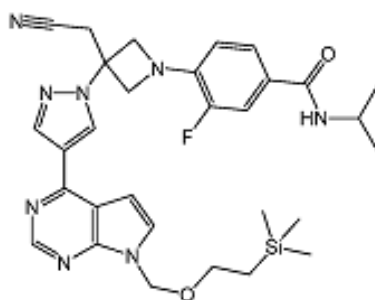
5-(3-(cianometil)-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida (0.350 gramos, 0.75 milimoles) se disolvió en diclorometileno (3 ml). A la solución se agregó TFA (1.5 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas. Los materiales volátiles fueron evaporados bajo una presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (5 ml), y se agregó etilendiamina (1.0 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche, y se purificó por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 467.3.

Ejemplo 3. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida



Paso 1: 4-bromo-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

2-propanamina (1.2 mililitros, 14 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (2.0g gramos, 9.54 milimoles, Alfa Aesar: Cat.#B 25475) en cloruro de metileno (52.2 mililitros, 815 mmol), seguido por hexafluorofosfato debenzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)-fosfonio (4.6 gramos, 10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.3 mililitros, 19 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico y hexanos (0-20%) para generar el producto deseado (2.28 gramos, 91.8 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 260.0/262.0.

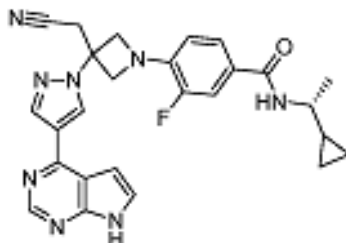
Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo [2, 3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binafitilo (0.32 gramos, 0.52 milimoles) se agregó a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo [2, 3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo (2.50 g, 5.18 milimoles) (refiérase a WO 2009/1145 12), 4-bromo-3-fluoro-N-isopropilbenzamida (1.6 g, 6.2 milimoles), y carbonato de cesio (5.1 gramos, 16 mmol) en tolueno (120 ml) bajo N₂, seguido por acetato de paladio (0.12 gramos, 0.52 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante 5 horas. Entonces la mezcla de la reacción fue enfriada a la temperatura del cuarto, la capa orgánica fue separada del sólido. El sólido fue disuelto en agua (50 ml), extraído con acetato etílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en diclorometileno (0-40%) para generar el producto deseado (2.20 gramos, 72.1 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 589.3.

Paso 3: 4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2, 3-d]pírimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

Eterato de trifluoruro de boro (2.0 mililitros, 16 mmol) fue agregado a una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo [2, 3-d]pírimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida (2.20 gramos, 3.74 mmol) en acetonitrilo (30.0 mililitros) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La reacción fue enfriada a 0 °C, se agregó agua (5 ml). Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (9 ml, 50 mmol) a cero grados Celsius durante un período de 5 minutos. Luego la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con acetato etílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con MeOH en diclorometileno (0-5%) para generar el producto deseado (1.50 gramos, 63%) el que fue purificado aún más por medio de re-cristalización a partir de acetona para generar al producto puro (1.25 gramos, pureza: 99.96 por ciento). El producto fue convertido entonces a una sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 459.2. ¹H NMR

(300 Hz, DMSO-*d*₆): δ 12.73 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

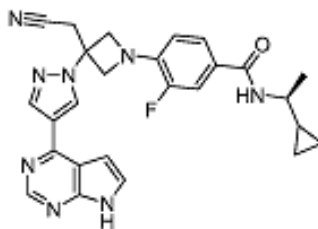
Ejemplo 4. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2, 3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N- [(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida*Paso uno: 4-bromo-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida*

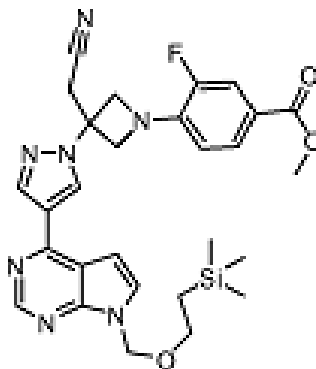
N,N-diisopropiletilamina (0.92 mililitros, 5.3 milimoles) se agregó a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (0.58 gramos, 2.6 mmol), (1R)-1-ciclopropilamina (0.27 mililitros, 2.9 milimoles, Alfa Aesar: Cat.#H 26902) ihexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)-fosfonio (1.3 gramos, 2.9 milimoles) en cloruro de metileno (5.8 mililitros, 91 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-10%) para generar el producto deseado (0.71 g, 94%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 286.0/288.0.

Paso 2: 4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida

Este compuesto fue preparado como una sal TFA al usar procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 3, paso 2-3 que inicia desde dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo y 4-bromo-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida (desde el paso uno, mencionado anteriormente). LCMS (M+H)⁺: m/z =

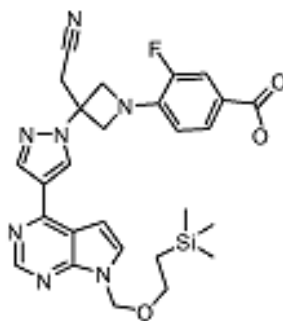
485.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.67 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.82 (m, 1H), 0.30 (m, 1H), 0.20 (m, 1H), 0.06 (m, 1H), 0.01 (m, 1H).

Ejemplo 5. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida*Paso 1: 4-(3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il)-3-fluorobenzoato de metilo*



2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (0.11 gramos, 0.18 milimoles) se agregaron a una mezcla de dihidrocloruro de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil]- 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il]acetonitrilo (0.86 gramos, 1.8 milimoles), 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (0.50 gramos, 2.1 milimoles, Combi-Blocks: Cat.#CA-4107), y carbonato de cesio (1.7 gramos, 5.4 milimoles) en tolueno (25.0 mililitros) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (0.040 gramos, 0.18 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico, filtrada y concentrada bajo presión reducida para generar el producto crudo deseado (1.06 gramos) que fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 562.3.

Paso 2: ácido 4-(3-(cianometil)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)-3-fluorobenzóico

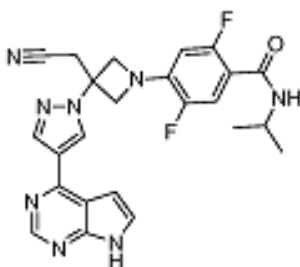


Monohidrato de hidróxido de litio (0.21 g, 5.0 milimoles) se agregó a una mezcla de 4- {3 - (cianometil) -3- [4- (7- [2- (trimetilsilil) etoxi] metil] 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol 1-il] azetidin-1-il} -3 -fluorobenzoate de metilo (1.06 g) en metanol (15.0 mililitros) y agua 3.0 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a 40 °C durante la noche. La mezcla fue ajustada a un pH de 3 con HCl acuoso (1.0 N), y concentrado bajo una presión reducida para remover al metanol. El sólido formado fue filtrado y enjuagado con agua, y secado bajo una presión reducida para generar al producto crudo (0.95 gramos) que fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 548.3.

Paso 3: 4- (3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il} -N - [(1S) -1-ciclopropiletilo -3-fluorobenzamida

Una mezcla de ácido 4- {3- (cianometil) -3- [4- (7- [2- (trimetilsilil) etoxi] metil] - 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1 il] azetidin- 1-il} -3 -fluorobenzóico (20.0 miligramos, 0.0365 milimoles) y benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (19 mg, 0.044 milimoles) en diclorometileno (1.0 mililitros) se agregó a una mezcla de (1S)-1-ciclopropiletanamina (4.7 miligramos, 0.055 milimoles) y trietilamina (15 µl, 0.11 milimoles) en cloruro de metileno (0.6 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (2 x 2 mililitros). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con agua (1 mililitro), concentradas y secadas bajo una presión reducida. El recibo fue tratado con cloruro de metileno (1.3 mililitros) y ácido trifluoroacético (0.6 mililitros) y agitado a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (1.3 mililitros). Se agregó etilendiamina (0.086 mililitros, 1.3 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas, y purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) (las condiciones ya mencionadas en los ejemplos) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 485.2.

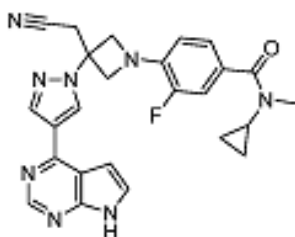
Ejemplo 6. 4- {3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 3, paso 1-3 empezando desde el ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzóico (Aldrich: Cat.#443824), 2-propanamina y dihidrocloruro de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil}- 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3- il] acetonitrilo LCMS (M+H)⁺: m/z = 477.2. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

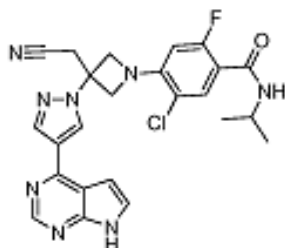
Ejemplo 7. 4- {3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -N-ciclopropil-3 fluoro-N-metilbenzamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 3, paso 1-3 que inicia con el ácido 4-promo-3-fluorobenzóico, clorhidrato de N-metilciclopropanamina (J&W PharmLab: Cat.#20-0433S) y dihidrocloruro de {3 - [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3 -d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il] acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 471.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 0.59 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

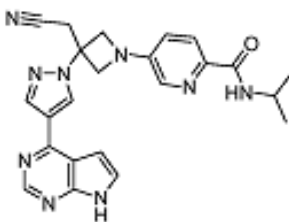
Ejemplo 8. 5-cloro-4- {3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -2-fluoro-N-isopropilbenzamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del ejemplo 3, paso 1-3 que inicia desde el ácido 4,5-dicloro-2-fluorobenzoico (Ark Pharm, Inc., Cat. #: AK-29091), 2-propanamina y dihidrocloruro de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il} acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 493.2/495.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.65 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

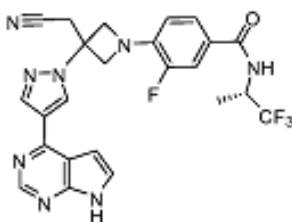
Ejemplo 9. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpiridin-2-carboxamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 3, Pasos 1-3 empezando desde el ácido 5-bromopiridin-2- carboxílico y dihidrocloruro de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3 - il} acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 442.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

Ejemplo 10. 4- {3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -3-fluoro-N - [(1S) 2,2,2-trifluoro-1-metiletil] benzamida



Paso uno: 4-bromo-3-fluoro-N - [(1S) 2,2,2-trifluoro-1-metiletil] benzamida

Clorhidrato de (2S) -1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0.068 gramos, 0.46 mmol) (ACS Scientific Inc., Cat # 2-0106) fue agregado a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (0.100 gramos, 0.457 milimoles) y hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O- (7-azabenzotriazol-1-il) uronio (0.26 gramos, 0.68 milimoles) en cloruro de metileno (2.50ml), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.16 mililitros, 0.91 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con cloruro de metileno (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo una presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-20%) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 314.0/316.0.

Paso 2: 4 {3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2, 3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1- il] azetidin- 1-il} -3-fluoro-N- [(1 S) -2, 2, 2-trifluoro -1- metiletil] benzamida

Este compuesto fue preparado como una sal de TFA usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 3, pasos 2-3 iniciando desde dihidrocloruro de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo

[2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3- il} acetonitrilo y 4-bromo-3-fluoro-N - [(1S) 2,2,2-trifluoro-1-metiletil] benzamida (del paso uno, mencionado anteriormente). LCMS (M+H)⁺: m/z = 513.2

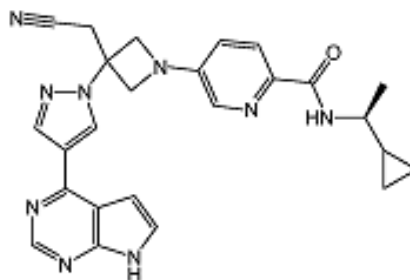
¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.64 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H),

8.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.23

(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

4.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 11. 5- {3- (cianometil) -3- {4- (7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -N - [(1S) -1-ciclopropiletilo] piridina-2-carboxamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en la síntesis del ejemplo 3, pasos 2-3 iniciando desde 5-bromo-N - [(1S) -1 -ciclopropiletil] piridina-2-carboxamida (ejemplo 2, paso uno) y dihidrocloruro de {3- [4- (7 - {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3- il} acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 438.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 12.60 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s,

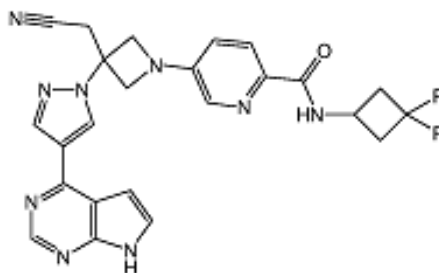
1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84

(m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.43

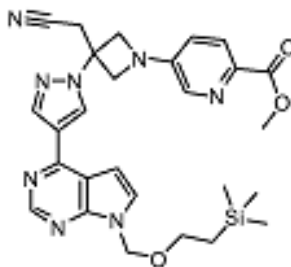
(d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H),

0.45 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.22 (m, 1H).

Ejemplo 12. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-carboxamida



Paso uno: metil 5 (3- (cianometil) -3- [4- (7 - {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-4] pirimidin-4-il) -1H-pirazol 1-il] azetidin-1-il] piridina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (660 mg, 1.1 milimoles), clorhidrato de {3- [4- (7- {[2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3- il} acetonitrilo (4.76 gramos, 10.7 milimoles), 5-bromopicolinato de metilo 3.0 g, 13.9 milimoles), acetato de paladio (240 mg, 1.1 milimoles) y carbonato de cesio (10 g, 32 mmol) en tolueno (120 ml) se le sacó los gases y se recargaron con nitrógeno 3 veces. La mezcla de la reacción fue agitada a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse la mezcla de la reacción fue neutralizada con agua, y extraída con acetato etílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con MeOH en diclorometileno (0-5%) para generar el producto deseado (3.70 g, 63.6 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 545.3.

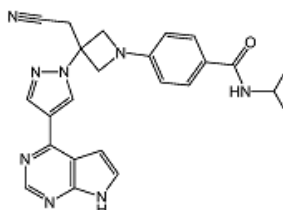
Paso 2: 5- {3- (cianometil) -3- [4- (7- ([2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2, 3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol 1-il] azetidin- 1-il} piridina-2-carboxílico

Una mezcla de monohidrato de hidróxido de litio (0.87 gramos, 21 mmol) y 5 - {3- (cianornetil) -3 - [4- (7- [2- (trimetilsilil) etoxi] metil} 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol -1-il] azetidin-1-il} piridina-2-carboxilato de metilo (... 70 g, 6.79 milimoles) en metanol (10.0 mililitros) y agua (5.0 mililitros) se agitó a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue ajustada a pH 3 con HCL acuoso (1.0 N), y concentrado bajo una presión reducida para remover el metanol. El sólido formado fue filtrado y enjuagado con agua, y secado bajo una presión reducida para generar el producto crudo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531.1.

Paso 3: 5- [3- (cianometil) -3- [4- (7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin- 1-il] -N- (3, 3- difluorociclobutil) piridina-2-carboxamida

Una mezcla de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (60.0 miligramos, 0.14 milimoles), ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piridin-2-carboxílico (48.4 miligramos, 0.0913 milimoles), Clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamine (20 mg, 0.14 milimoles, Molbridge: Cat.#MB00001399) y N,N-diisopropiletilamina (64 µl, 0.36 milimoles) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con agua (1 ml), concentradas y secadas bajo una presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometileno (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas, y concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (2.5 mililitros). Se agregó Etilendiamina (0.21 ml, 3.2 milimoles). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas y purificada mediante RP-HPLC (pH = 10) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 490.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): □□12.50 (br, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.80 (m, 4H).

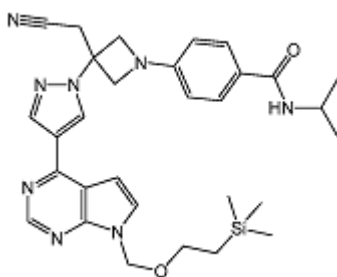
Ejemplo 13. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida



Paso uno: 4-bromo-N-isopropilbenzamida

Una solución de ácido 4-bromobenzoico (4.0 g, 19.9 milimoles, Aldrich: Cat.#108510) y cloruro de tionilo (10.0 mililitros, 137 mmol) fue calentada por medio de radiación de microondas a 100 °C durante una hora, volviendo a la solución heterogénea en una solución homogénea. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo seco varias veces (20 ml x 4) para remover el exceso de cloruro de tionilo. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno anhídrido (40 ml) y enfriado a 0 °C antes de la adición de 2-propanamina (8.0 mililitros, 94 mmol, 99.5 por ciento puro Aldrich [75-31-0]). Después de una hora, la mezcla de la reacción fue diluida con cloruro de metileno (20 ml) y neutralizada con H₂O (5 ml). Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue enjuagada con H₂O (1 x 5 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 5 mL), H₂O (1 x 5 mL), 1 N HCl (3 x 5 mL), H₂O (1 x 5 mL), y salmuero (5 ml). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada al vacío para generar el producto deseado (4.50 gramos, 93% de producción) que fue utilizado directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 242/244.

Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida

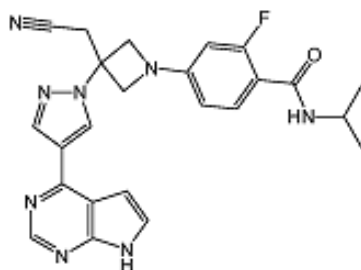


Una mezcla de 4-bromo-*N*-isopropilbenzamida (1.82 gramos, 7.52 milimoles), cloruro de hidrogeno de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilyl)ethoxy]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (2.23 gramos, 5.0 milimoles), acetato de paladio (78 mg, 0.35 milimoles, Aldrich [3375-31-3]), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilo) bis (difenilfosfina) (405 mg, 0.700 milimoles, Aldrich [161265-03-8]), y carbonato de cesio (3.03 gramos, 9.30 mmol) en tolueno (22 ml) se le sacó los gases y se purgaron varias veces con N₂ (g) antes de calentar 105 °C en un frasco sellado durante 2 días. Después de que se enfrió a la temperatura del cuarto la mezcla de la reacción fue filtrada por medio de una almohadilla de diatomita, concentrada al vacío y purificada por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice diluyéndose con MeOH en cloruro de metileno (cero-5%) para generar el producto deseado (1.74 gramos, 61% de producción). LCMS (M+H)⁺: m/z = 571.3.

Paso 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2.3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida

4-[3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-N-isopropilbenzamida (1.74 gramos, 3.05 milimoles) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 mililitros) y ácido trifluoroacético (5.0 mililitros, 26 mmol) y se agitó a la temperatura del cuarto. Después de 4 horas, la información LC/MS indicó que la reacción estuvo completa y que el producto deseado fue formado (LCMS (M+H)⁺: m/z = 471.3). Los materiales volátiles se removieron al vacío y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo varias veces (4 x 10 mL) para remover el TFA que estaban en exceso. El residuo fue disuelto en metanol (15 ml) y a esto se le agregaron 14.8 M de hidróxido de amonio en H₂O (3.0 ml, 44 mmol) y etilendiamina (0.10 mililitros, 1.5 milimoles) y la solución resultante fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas para generar el producto deseado. El producto fue precipitado además en forma de un sólido blanco por medio de la adición de H₂O (15 ml) y la solución heterogénea fue agitada durante 30 minutos antes de vertirse en agua (60 ml). La precipitación fue filtrada, enjuagada con agua ((2 x 10 mL), y secada a un vacío en una forma fuerte para generar el producto deseado (1.05 g, 78% de producción). LCMS (M+H)⁺: m/z = 441.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

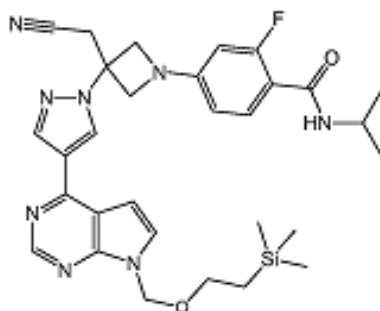
Ejemplo 14. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoroN-isopropilbenzamida



Paso uno: 4-bromo-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

Una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico (1.50 g, 6.85 mmol, Combi-Blocks: Cat.# CA-4096), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2.86 g, 7.53 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (2.4 mL, 14 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) fue agitada durante 10 minutos. Se agregó 2-Propanamina (2.3 mL, 27 mmol) y se agitó durante 1.5 horas. La información LC/MS indicó que el componente más importante de reacción fue el producto deseado. La mezcla de la reacción fue diluida con cloruro de metileno (40 ml) y H₂O (3 ml). Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue enjuagada con agua (3 x 3 mL) y 1N HCl (3 x 3 mL). Las fases acuosas combinadas fueron extraídas con cloruro de metileno (5 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera (3 ml), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice eluyéndose con acetato etílico en hexanos (0-15%) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 260.0/262.0.

Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il} -2-fluoro-N-isopropilbenzamida



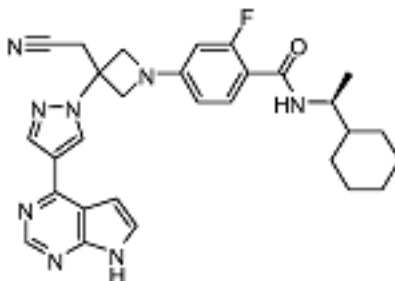
Una mezcla de cloruro de hidrógeno - {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo [1,0] (1.71 g, 3.84 milimoles), carbonato de cesio (2.6 gramos, 8.1 mmol), acetato de paladio (94 mg, 0.42 milimoles), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilo) bis (difenilfosfina) (470 mg, 0.81 milimoles), y 4-bromo-2-fluoro-N-isopropilbenzamida (1.0 gramos, 3.84 milimoles) en tolueno (20 ml, 200 mmol) se le sacó el gas, se purgó con N₂ (g) 3 veces, y se calentó a 100 °C durante la noche. Cuando se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción cruda fue filtrada a través de una almohadilla de diatomita y el material inorgánico fue enjuagado con acetato etílico (5 x 10 mL). La filtración fue concentrada al vacío y purificada por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice eluyéndose con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar el producto deseado (1.6 g, 70% de producción). LCMS (M+H)⁺: m/z = 589.3.

Paso 3: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

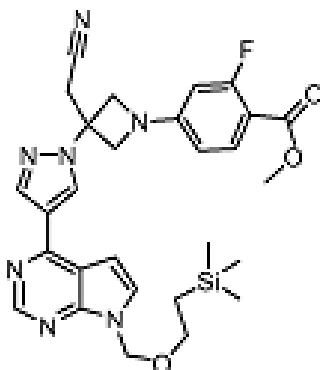
4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida (0.7 g, 1.19 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 mililitros) y a esto se le agregó ácido trifluoroacético (5.0 mililitros) y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. La información LC/MS indicó que el componente principal de reacción fue el producto deseado (LCMS (M+H)⁺: m/z = 489.2). Los materiales volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 10 mL). El residuo resultante fue disuelto en metanol (4 ml) seguido por la adición de etilendiamina (400 microL) e hidróxido de amonio (1.2 ml). Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 2 horas, la información de LC/MS indicó que el componente principal de reacción era el producto deseado. La mezcla cruda de reacción fue purificada por medio de RP-HPLC (pH = 2) para generar el producto deseado en forma de una sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 459.2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J=

3.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 3.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J= 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J= 13.5, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.44 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.23 (d, J= 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 15. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida



Paso uno: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzoato de metilo

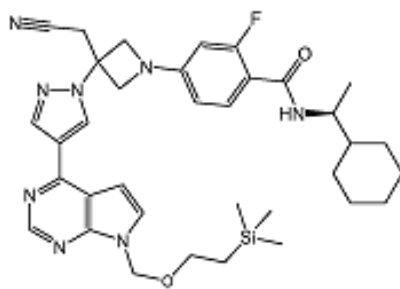


Una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoniitrilo (1.8 g, 3.7 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1.00 g, 4.29 mmol) (CombiBlocks: Cat.#CA-4291), carbonato de cesio (3.6 gramos, 11 mmol), acetato de paladio (0.10 gramos, 0.44 milimoles), y 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilo bis (difenilfosfina) (0.54 g, 0.93 mmol) en tolueno seco (20 ml) se le sacó los gases y se purgó varias veces con nitrógeno, y se calentó a 90 °C en un frasco sellado durante 14 horas agitándose. Cuando se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción fue filtrada a través de una almohadilla de diatomita, se concentró al vacío y se purificó por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel de sílice con hexanos-acetato etílico para generar el producto deseado (una. 72 g, 82% de producción). LCMS (M+H)⁺: m/z = 562.2.

Paso 2: ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzóico

A una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzoato de metilo (1.22 g, 2.17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó una solución de hidróxido de litio (0.21 g, 8.8 milimoles) en agua (9.8 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada entonces a 35 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 ml) y el pH fue ajustado a ~4 con 1 N HCl, extraído con acetato etílico. La fracción orgánica fue enjuagada con agua (1x), salmuera (1x), secada sobre sulfato de sodio anhidrido, filtrada y concentrada al vacío. El sólido fue filtrado entonces con cloruro de metileno-metanol (95:5), filtrado para generar el producto deseado (0.917 gramos, 77.1 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 562.2.

Paso 3: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida

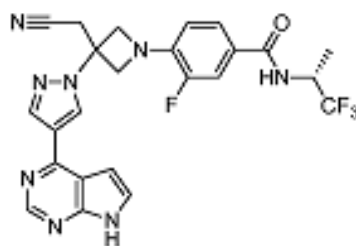


El ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzóico (0.015 g, 0.027 mmol), hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O- (7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0.016 gramos, 0.042 milimoles), y (1S)-1-ciclohexiletanamina (0.0080 mL, 0.055 mmol, Aldrich: Cat.#336513) en 1,2-dicloroetano seco (0.501 mL) (no todo en solución) se agitó durante 30 minutos a 60 °C, luego de 14 horas a la temperatura del cuarto (todo en la solución), la información LC/MS mostró que la reacción estuvo completa y que el producto deseado estuvo formado. El producto fue utilizado tal como nos fue obtenido sin hacer más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 657.3.

Paso 4: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida

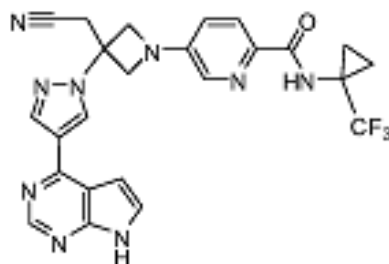
A la mezcla de reacción que se acaba de mencionar en 1,2-dicloroetano (0.5 mililitros) se agregó ácido trifluoroacético (0.200 mililitros) y se agitó durante 1.5 horas. Los materiales volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo (3x). El residuo resultante fue disuelto en metanol (0.500 mililitros), se le agregó etilendiamina (0.049 mililitros, 0.74 milimoles) y se agitó durante 40 minutos, se concentró en una presión reducida. El producto crudo fue purificado entonces por medio de LC/MS (pH= 2) para generar el producto deseado en forma de una sal de TFA (0.009g, 40% de producción). LCMS (M+H)⁺: m/z = 527.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.41 (dd, J= 4.8, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.60 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 3H), 1.06 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 0.88-0.99 (m, 2H).

Ejemplo 16. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 5, paso 3 iniciando desde ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzóico y clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. LCMS (M+H)⁺: m/z = 513.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.66 (br, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J= 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (br, 1H), 6.78 (t, J= 8.7 Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.71 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 4.45 (dd, J= 9.4, 1.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.35 (d, J= 7.0 Hz, 3H).

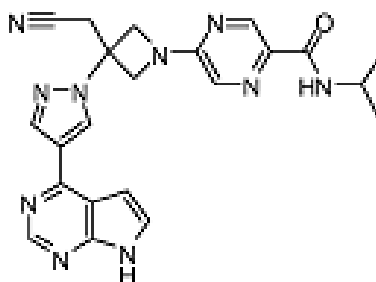
Ejemplo 17. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida



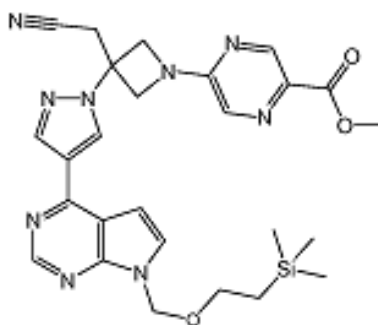
Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 12, paso 3 comenzando desde el ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piridin-2-carboxílico (ejemplo 12, paso 2) y 1-(trifluorometil) ciclopropanamina (Oakwood Products, Inc., Cat. #: 038175). LCMS (M+H)⁺: m/z = 508.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.69 (br, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84-7.80 (br, 1H), 7.26 (dd, J = 2.1, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo 18. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida

[0299]



Paso uno: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo



(R) - (+) - 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (0.065 g, 0.10 mmol) se agregó a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetronitrilo (0.50 g, 1.0 mmol), 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (0.18 g, 1.0 mmol) (Ark Pharm, Inc., Cat. #: AK-23920), y carbonato de cesio (1.0 gramos, 3.1 milimoles) en tolueno (15.0 mililitros) bajo nitrógeno, seguido por acetato de paladio (0.023 g, 0.10 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante 3 horas. Después de que se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción fue filtrada a través de una almohadilla de diatomita, enjuagada con acetato etílico. La filtración fue concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel de sílice con acetato etílico en diclorometano (0-70%) para generar el producto deseado (0.31 gramos, 55%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 546.3.

Paso 2: ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo (0.31 g, 0.57 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (0.060 g,

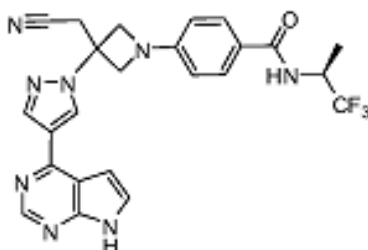
1.4 mmol) en etanol (6.0 mililitros) y agua (2.5 mililitros) se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla fue ajustada a un pH = 4 con HCl acuoso, y concentrada bajo presión reducida para remover el MeOH. El sólido resultante fue filtrado, enjuagado con agua y éter, y luego secado al vacío para generar al producto deseado (0.25 gramos, 83%). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 532.3

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida

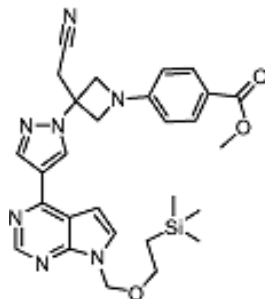
Se agregó Trietilamina (15 µl, 0.11 milimoles) a una mezcla de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazine-2-carboxílico (19.4 mg, 0.0365 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (19 mg, 0.044 milimoles) y 2-propanamina (3.2 mg, 0.055 mmol) en cloruro de metileno (1.3 mililitros). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso y extraída con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con agua (1 ml) y concentradas bajo una presión reducida. El residuo fue utilizado para el próximo paso sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 573.3.

Se agregaron a la sustancia intermedia que se acaba de mencionar cloruro de metileno (1.3 mililitros) y ácido trifluoroacético (0.6 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 15 horas. La mezcla fue concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (1.3 ml). A la solución se le agregó etilendiamina (0.086 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas y purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 443.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 19. bis(trifluoroacetato) de 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Paso uno: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoato de metilo



Una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetronitrilo (0.250 g, 0.518 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0.13 g, 0.60 mmol, Aldrich: Cat.#407593), carbonato de cesio (0.39 gramos, 1.2 milimoles), acetato de paladio (0.014 gramos, 0.060 milimoles), 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilo bis (difenilfosfina) (0.070 g, 0.12mmol) en tolueno seco (3 ml) se le sacó los gases y ser purgó varias veces con nitrógeno, y se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 14 horas agitándose. Cuando se enfrió a la temperatura del cuarto la mezcla de la reacción fue filtrada a través de una almohadilla de diatomita. La filtración fue enjuagada con agua (1x), salmuera (1x), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de

gel sílice con acetato etílico en hexano para generar al producto deseado (0.240 gramos, 87%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 544.2.

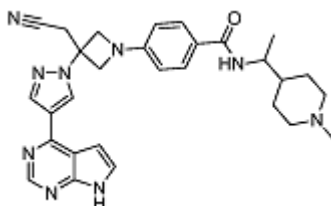
Paso 2: ácido 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico

A una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoato de metilo (0.9 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (0.16 g, 6.7 milimoles) en agua (7.4 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada entonces a 35 °C. El progreso de la reacción fue monitoreado con LC/MS m/z = 530.2. Después de 46 horas, la información de LC/MS indicó que el componente principal de la reacción fue el producto deseado. La mezcla de la reacción fue diluida en agua (5 ml), el pH fue ajustado a ~4 con 1N HCl, y fue extraída con acetato etílico. La fracción orgánica fue enjuagada entonces con agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y entonces se concentró al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol y cloruro de metileno para generar el producto deseado (0.450 gramos, 50%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 530.2.

Paso 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-piazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]benzamida

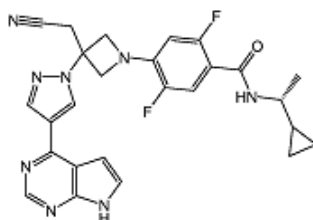
Una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico (0.100 g, 0.189 mmol), hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O- (7-azabenzotriazol-1-il) uronio (0.11 g, 0.29 mmol), clorhidrato de (2S) -1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0.042 g, 0.28 mmol) (ACS Scientific Inc., Cat. # 2-01-6) y N,N-diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.76 mmol) en 1,2- dicloroetano anhídrido (3 ml) se calentó a 60 °C durante 15 minutos para disolver todos los reactivos y luego se agitó a la temperatura del ambiente durante la noche. Los elementos volátiles son removidos al vacío y el residuo fue separado entre agua y acetato etílico. La fracción orgánica fue enjuagada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-60%) para generar el producto intermedio deseado (0.080 gramos). El producto intermedio fue disuelto en dicloroetano (3 ml) y a esto se le agregó ácido trifluoroacético (1.3 ml). Después de agitarse la temperatura del cuarto durante 1.5 horas, los elementos volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (1.6 mililitros) seguido por la adición de etilendiamina (0.2 mililitros, 4 mmol). Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante una hora, los elementos volátiles fueron removidos al vacío y el producto crudo fue purificado por medio de RP-HPLC (pH = 2) para generar el producto deseado (0.034 gramos) en forma de sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 495.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 20. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(1-metilpiperidin-4-il)etil]benzamida



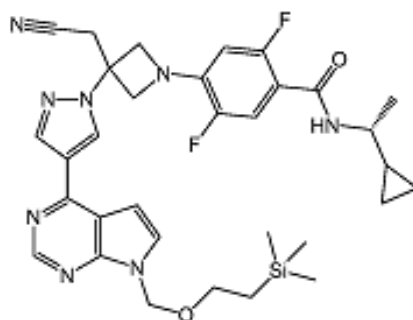
Este compuesto fue preparado como una sal TFA usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 19, pasó 3, iniciado desde un ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-yl}benzoico y 1-(1-metilpiperidin-4-il)etanamina (ChemBridge: Cat.# 4019769). LCMS (M+H)⁺: m/z = 524.3.

Ejemplo 21. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-2,5-difluorobenzamida



Paso 1: 4-cloro-N - [(1R) -1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida

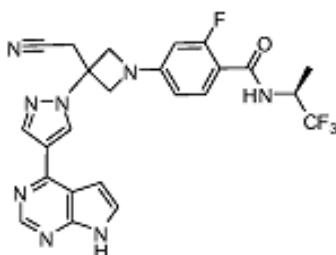
Cloruro de oxalilo (250.0 microlitros, 2.954 milimoles) se agregó a una solución de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzóico (0.0578 g, 0.300 mmol) en diclorometileno (3 ml), seguido de 15 µl de DMF. La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. Los materiales volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue diluido con diclorometileno (5 ml). A la solución se le agregó carbonato de potasio (82.9 miligramos, 0.600 milimoles) en agua (1 ml), y (1R)-1-ciclopropiletanamina (41.6 microlitros, 0.450 milimoles). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, y diluida con DCM, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo una presión reducida para generar el producto deseado (0.075 gramos, 96%) lo que fue usado directamente en el próximo paso de la reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 260.0.

Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida

Una mezcla de dicloruro de {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (1.0 gramos, 2.1 milimoles), 4-cloro-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida (0.54 g, 2.1 mmol), carbonato de cesio (2.0 gramos, 6.2 mmol), (R) - (+) - 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (0.13 g, 0.21 mmol) y acetato de paladio (0.046 g, 0.21 mmol) en tolueno (20 ml, 200 mmol) se agitó a 105 °C durante la noche. Después la mezcla de la reacción fue enfriada a la temperatura del cuarto, el sólido fue filtrado por medio de diatomita, lavado con acetato etílico. La filtración fue concentrada. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en diclorometileno (0-60%) para generar el producto deseado (0.48 gramos, 36%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 633.3.

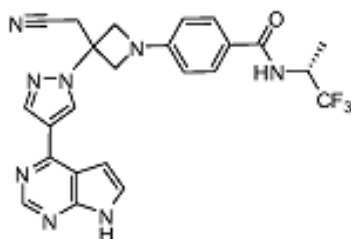
Paso 3: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida (0.48 gramos) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (3 ml, 40 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). La solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas. Se concentró a una presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (5 ml). A la solución se le agregó etilendiamina (3 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas. Después de su concentración, el material crudo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol y diclorometileno (0-10%) para generar el producto deseado (245 mg, 24%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 503.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6): δ 12.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.97 (m, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.28 (m, 1H), 0.19 (m, 1H).

Ejemplo 22. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

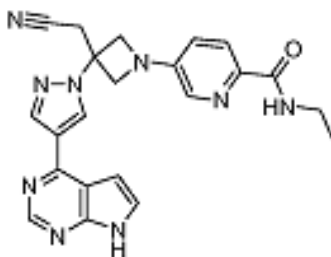
A una solución de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzoico (25 mg, 0.046 milimoles) (ejemplo 15, paso 2) y *N,N*-diisopropiletilamina (24 microl, 0.14 mmol) en 1,2- dicloroetano (0.5 mililitros) se agregó secuencialmente hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (26 mg, 0.068 milimoles) y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (12 mg, 0.11mmol). Después de agitarse a la temperatura ambiente durante 1.5 horas, se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mililitros) a la mezcla de la reacción y se continúa agitando durante una hora. Los materiales volátiles son removidos al vacío y el residuo fue lavado azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante fue disuelto en metanol (1 ml) y a esto se le agregó hidróxido de amonio (0.1 ml) y etilendiamina (0.020 mL) y se agitó la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla cruda de la reacción fue sujeta a RP-HPLC para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 513.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): □□12.64 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.59 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.31 (d, J= 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 23. bis(trifluoroacetato) de 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



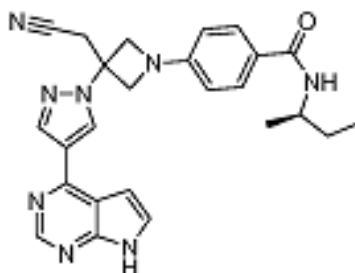
Una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico (0.100 g, 0.189 mmol) (ejemplo 19, paso 2), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0.11 g, 0.29 mmol), (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0.043 g, 0.38mmol) (SynQuest, catalog # PN 3130-7-R1), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.75 mmol) en 1,2- dicloroetano anhidrido (3.35 mililitros) se agitó durante 30 minutos a 55 °C para disolver los reactivos. Después de que la solución se volvió homogénea, a la reacción se le permitió agitarse a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue separada entre agua y acetato etílico. La fracción orgánica fue enjuagada con agua, salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (2.6 mililitros) y a esto se le agregó ácido trifluoroacético (1.3 mililitros) y la solución resultante fue agitada durante 1.5 horas. Los materiales volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue disuelto en metanol (3.2 mililitros) seguido por la adición de etilendiamina (0.4 mililitros) después de agitarse a la temperatura ambiente durante una hora, los materiales volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue purificado por medio de RP-HPLC (pH = 2) para generar el producto deseado (0.080 gramos) en forma de sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 495.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) □□12.5 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.62 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.7-4.9 (m, 1H), 4.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.33 (d, J= 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 24. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-etilpiridina-2-carboxamida

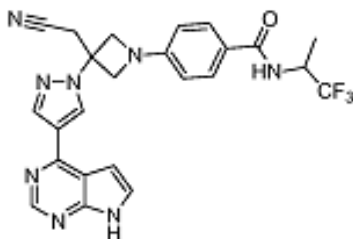


Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 3, pasos 1-3 iniciando con ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico, etilamina (2.0 M en una solución de tetrahidrofurano) y dihidrocloruro de {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 428.2.

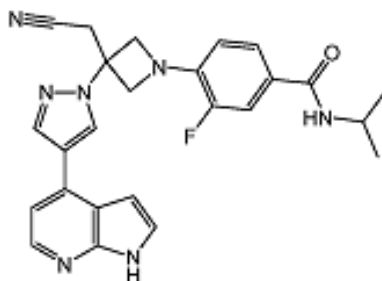
Ejemplo 25. bis(trifluoroacetato) de 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-etilpiridina-2-carboxamida

il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-metilpropil]benzamida

Este compuesto fue preparado tal como la sal de TFA usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 19, paso 3 iniciando desde ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoico y (2R)-butan-2-amina (Aldrich: Cat.#296651). LCMS (M+H)⁺: m/z = 455.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) □□12.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J= 3.3, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J= 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.10 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 26. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)benzamida

Este compuesto fue preparado tal como la sal TFA usando los procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 19, paso 3 iniciando desde ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoico y clorhidrato de 1-metil-2,2,2-trifluoroetilamina (SynQuest Labs: Cat.#93130-7-08). LCMS (M+H)⁺: m/z = 495.2.

Ejemplo 27. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

Paso uno: 3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato terc-butílico

Una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1.1 g, 5.7 mmol), 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato terc-butílico (2.00 g, 5.15 mmol) (ejemplo 40, paso 1), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0.30 g, 0.26 mmol) y carbonato de sodio (1.64 g, 15.4 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (50 mL) bajo N₂(g) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de la reacción fue extraída con acetato

etílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida hasta que sólo quedaba 5 ml de solvente. La precipitación resultante (0.90 gramos) fue recaudada por medio de filtración y enjuagada con éter. La filtración fue concentrada aún más bajo presión reducida a un volumen de alrededor de 3 ml. La precipitación formada fue filtrada, y enjuagada con éter para generar un producto adicional (0.50 gramos). La filtración fue concentrada bajo presión reducida nuevamente. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en dicloroetano (0-5%) para generar un producto deseado adicional (0.55 gramos). El monto total del producto fue de 1.95 gramos (producción: 92.3 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 379.1.

Paso 2: {3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

Se agregó ácido trifluoroacético (7.0 mililitros) a 3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.90 g, 2.4 mmol) en cloruro de metileno (7.0 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada a 30 °C durante 2 horas. Los materiales volátiles fueron removidos bajo presión reducida para generar al producto deseado (cuantitativo) en forma de sal de TFA la cual fue utilizada directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 279.1.

Paso 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzoato de metilo.

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.6 mL, 9.5 mmol) a sal de TFA de {3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (2.4 milimoles) y 3,4-difluorobenzoato de metilo (0.41 g, 2.4 milimoles) (Aldrich, Cat.#: 594717) en N-metilpirrolidinona (NMP) (5.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado con acetatoetílico (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-5%) para generar al producto deseado (0.34 gramos, 33%).

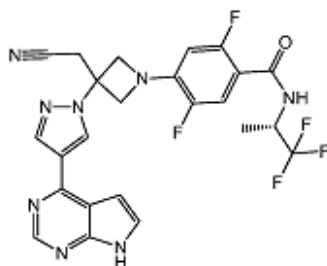
Paso 4: ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzóico

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (83 mg, 2.0 mmol) a una mezcla de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzoato de metilo (0.34 gramos, 0.79 milimoles) en metanol (2.0 mililitros), agua (1.0 ml) y THF (2.0 mililitros). La mezcla de la reacción fue agitada a 35 °C durante la noche, y ajustada a pH = 5 con una solución acuosa de 1.0 N HCl, y concentrada bajo presión reducida para remover al metanol y al THF. La precipitación formada fue filtrada, enjuagada con agua y éter, y secada al vacío para generar al producto deseado (0.17 gramos, 52%) lo cual fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 417.1.

Paso 5: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (63 mL, 0.36 mmol) a una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzóico (50.0 miligramos, 0.120 milimoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (64 mg, 0.14 milimoles) y 2-propanamina (11 mg, 0.18 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso, y extraída con diclorometileno (2x10 mililitros). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 458.1.

Ejemplo 28. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Paso uno: 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Cloruro de 4-Cloro-2,5-difluorobenzoilo (29.6 miligramos, 0.140 milimoles) (Oakwood, Cat.#: 001628) se agregó a una mezcla de clorhidrato de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20.0 miligramos, 0.134 milimoles) (SynQuest Lab,

Cat.#: 3130-7-S1) y diisopropiletilamina (58 µl, 0.33 milimoles) en diclorometileno (4.0 mililitros) a 0 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraído con diclorometileno (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para generar al producto deseado el cual fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 288.0/290.0.

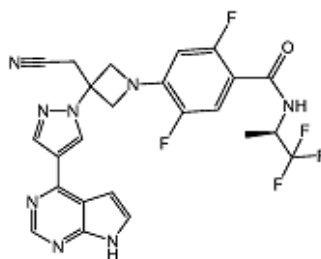
Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Se agregó (R) - (+) - 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (8.3 miligramos, 0.013 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de acetonitrilo de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilo} (65 mg, 0.13 mmol), 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (0.14 mmol), y carbonato de cesio (0.3 gramos, 0.40 milimoles) en tolueno (4.0 mililitros) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (3.0 mg, 0.013 milimoles). La mezcla de reacción fue agitada a 130 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla fue procesada con agua, y extraída con acetato etílico (3 x10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para generar al producto crudo que fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 661.2.

Paso 3: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0.051 mL, 0.40 mmol) se agregó a una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida en acetonitrilo (1.0 ml) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. (LCMS (M+H)⁺: m/z = 561.3). Entonces la mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó agua (0.13 mililitros). Después de 30 minutos, 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (0.2 mililitros, 1 mmol) lentamente a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche, y purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □□12.62 (br, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.35 (dd, J = 12.6, 6.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 29. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Paso uno: 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Se agregó cloruro de 4-Cloro-2,5-difluorobenzoilo (29.6 miligramos, 0.140 milimoles) (Oakwood, Cat.#: 001628) a una solución de clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20.0 miligramos, 0.134 milimoles) (SynQuest Lab, Cat.#: 3130-7-R1) en cloruro de metileno (4.0 mililitros) a 0 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, luego procesada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraído con diclorometileno. Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para generar al producto deseado el cual fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 288.0/289.9.

Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

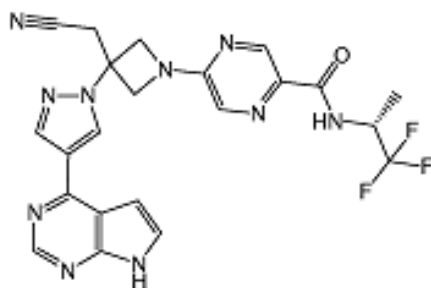
Se agregó (R) - (+) - 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (8.3 miligramos, 0.013 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de acetonitrilo de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilo} (65 mg, 0.13 milimoles), 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (0.14 mmol), y carbonato de cesio (0.13 gramos, 0.40 milimoles) en tolueno (4.0 mililitros) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (3.0 mg, 0.013 milimoles). La mezcla de la reacción fue agitada a 130 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla

de la reacción se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla fue procesada con agua y extraída con acetato etílico (3x10 mililitros). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo una presión reducida para generar al producto crudo que fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. LCMS (M+H)⁺: m/z = 661.3.

Paso 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Se agregó éterato de trifluoruro de boro (0.051 mililitros, 0.40 milimoles) a una solución del producto intermedio que se acaba de mencionar en acetonitrilo (1.0 mililitros) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 561.2. Luego la mezcla fue enfriada a 0 °C, y se agregó agua (0.13 mililitros). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (0.2 mililitros, 1 mmol) a 0 °C durante 5 minutos. Luego la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531.2.

Ejemplo 30. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida



Paso uno: 5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.3 mL, 7.5 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (0.40 gramos, 5 mmol) (Matrix, Cat.#: 054028), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1.0 g, 2.8 mmol) y clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0.38 g, 2.5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO_3 acuoso saturado y extraído con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El recibo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-20%) para generar al producto deseado (0.64 gramos, 76%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 253.9/255.9.

Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida

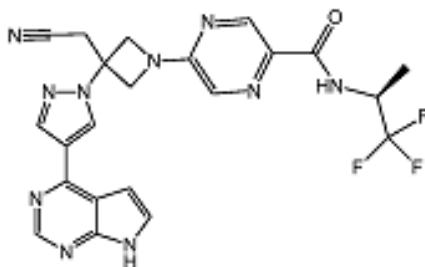
Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0.11 mililitros, 0.62 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (110 mg, 0.22 mmol) y 5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida (52 mg, 0.21 mmol) en NMP (2.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada 125 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO_3 acuoso saturado y extraída con diclorometileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El recibo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en diclorometileno (0-70%) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 627.2.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazine-2-carboxamida-

Se agregó éterato de trifluoruro de boro (0.078 mililitros, 0.62 milimoles) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida en acetonitrilo (4.0 mililitros) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas [LCMS (M+H)⁺: m/z = 527.2]. La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó agua (1.6 ml). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (0.38 mililitros, 1.9 mmol) a 0 °C durante 5 minutos. Entonces la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue procesada con NaHCO_3 acuosa saturada, extraída con acetato etílico (3 x 20 mL).

Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-5%) para generar al producto deseado (60 mg, 58%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 497.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.73 (br, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 31. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida



Paso uno: 5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.3 mililitros, 7.5 milimoles) a una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (0.40 g, 2.5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1.0 g, 2.8 mmol) y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0.28 g, 2.5 mmol) (Oakwood: Cat.#44272) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO_3 acuoso saturado y extraída con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El recibo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-15%) para generar al producto deseado (0.64 gramos, 73%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 253.9/255.9.

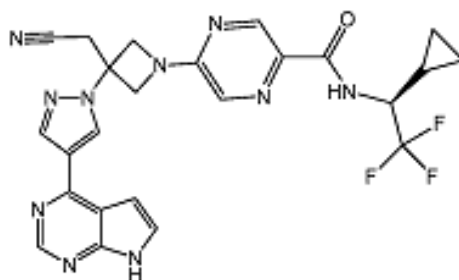
Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazine-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0.11 mililitros, 0.62 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (110mg, 0.22 mmol) y 5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida (52 mg, 0.21 mmol) en NMP (3.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO_3 acuoso saturado y extraída con diclorometileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas son enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El recibo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico y diclorometileno (0-65%) para generar al producto deseado (100 mg, 73%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 627.2.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0.078 mililitros, 0.62 milimoles) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida en acetonitrilo (4.0 mililitros) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. (LCMS (M+H)⁺: m/z = 527.2). La mezcla fue enfriada a 0 °C, y se agregó agua (1.6 mililitros). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (0.38 mililitros, 1.9 milimoles) a 0 °C durante 5 minutos. Entonces la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue procesada con NaHCO_3 acuosa saturada, extraída con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-5%) para generar al producto deseado (52 mg, 51%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 497.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.60 (br, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.23 (br, 1H), 4.84 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 32. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida



Paso uno: 5-cloro-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida

[0350] Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.3 mililitros, 7.5 milimoles) a una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (0.40 gramos, 2.5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1.0 g, 2.8 milimoles) y clorhidrato de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (0.44 gramos, 5 mmol) (ASIBA Pharmatech, Cat. #: 70092-HCl) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-20%) para generar al producto deseado (0.51 gramos, 72%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 280.0/282.0.

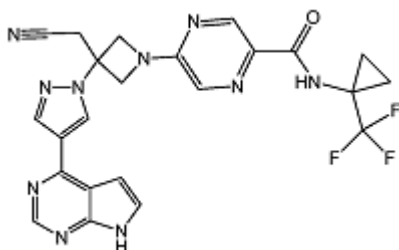
Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0.11 mL, 0.62 mmol) a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida (58 mg, 0.21 mmol) en NMP (2.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraída con diclorometileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico y diclorometileno (0-65%) para generar el producto deseado (80 mg, 59%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 653.2.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazine-2-carboxamida

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0.078 mililitros, 0.62 milimoles) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida en acetonitrilo (4.0 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 553.2. La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se agregó agua (1.6 ml). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (0.38 mililitros) a 0 °C durante 5 minutos. Luego la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraído con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-5%) para generar al producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 523.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6): δ 12.53 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.4, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.30 (m, 1H), 0.02 (m, 1H).

Ejemplo 33. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida



Paso uno: 5-cloro-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.3 mL, 7.5 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (0.40 g, 2.5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1.0 g, 2.8 mmol) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (0.32 g, 2.5 mmol) (Oakwood, Cat. #: 038175) en diclorometileno (10 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con acetato etílico (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-20%) para generar al producto deseado (cero. 41 g, 67%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 266.0/267.9.

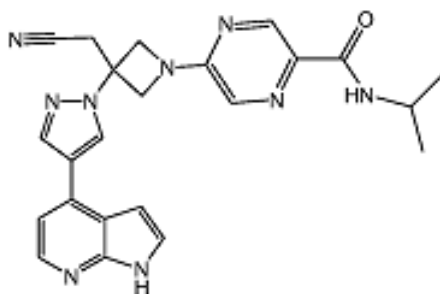
Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0.71 mL, 4.1 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo (0.70 g, 1.4 mmol) y 5-cloro-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida (0.36 g, 1.4 mmol) en NMP (5.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con diclorometileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico y diclorometileno (0-80%) para generar al producto deseado (0.90 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 639.2.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida

Se agregó éterato de trifluoruro de boro (0.52 mililitros, 4.1 milimoles) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida (0.90 g) en acetonitrilo (20 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 4 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 539.2. La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó agua (10.0 mililitros). Después de 30 minutos, se agregó lentamente 5.0 M de hidróxido de amonio en agua (2.5 mililitros) a 0 °C durante 5 minutos. Luego la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuosa saturada, extraída con acetato etílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometileno (0-5%) para generar el producto deseado (0.69 g, 63%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 509.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.71 (br, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 3.4, 1.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

Ejemplo 34. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida



Paso uno: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.0 ml, 6.0 milimoles) a una mezcla de dihidrocloruro de {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetronitrilo (0.96 g, 2.0 mmol) y 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (0.34 g, 2.0 mmol) in 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 120 °C durante la noche. La mezcla fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con diclorometileno (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexanos (0-60%) para generar al producto deseado (0.3 gramos, 12 por ciento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 545.2.

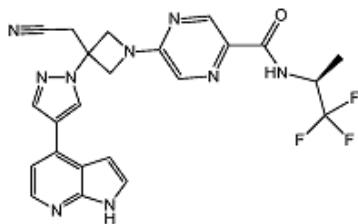
Paso 2: ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxílico

Una mezcla de reacción de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxilato de metilo (0.13 g, 0.24 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (0.025 gramos, 0.60 milimoles) en metanol (4.0 mililitros), THF (2.0 mililitro) y agua (1.0 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla fue ajustada a un pH = 4 con 2.0 de una solución acuosa de N HCl, y concentrada bajo presión reducida para remover el MeOH y THF. La precipitación formada fue filtrada, enjuagada con agua y éter, y secada al vacío para generar al producto deseado (0.100 gramos, 79%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 531.4.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida

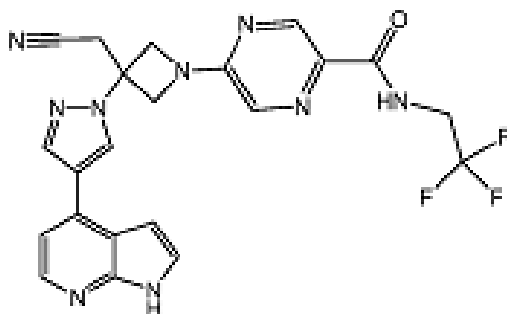
Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (19 microlitros, 0.11 mmol) a una mezcla de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxílico (19.4 mg, 0.0365 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0.044 mmol) y 2-propanamina (3.2 mg, 0.055 mmol) en DMF (1.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue procesada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con diclorometileno (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue tratado con cloruro de metileno (1.3 mililitros) y TFA (1.3 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas, y concentrada bajo una presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (1.3 mililitros) y tratado con etilenediamina (0.086 mL, 1.3 mmol). La mezcla resultante fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas, y luego purificada por medio de RP-HPLC (pH = 10) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 442.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.19 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 4.82 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 35. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida



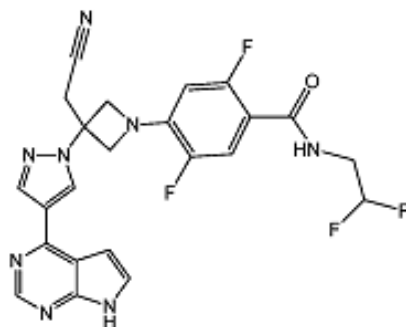
[0362] Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 34, paso 3 iniciando desde un ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxílico y clorhidrato de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. LCMS (M+H)⁺: m/z = 496.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 3.3, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz), 4.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 36. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazine-2-carboxamida



[0364] Este compuesto fue preparado por medio de procedimientos análogos a aquellos descritos en la síntesis del ejemplo 34, paso 3 iniciándose desde un ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazin-2-carboxílico y 2,2,2-trifluoroetanamina. LCMS (M+H)⁺: m/z = 482.1.

Ejemplo 37. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida



Paso uno: 4-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida

Una solución de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzóico (1.28 g, 6.64 milimoles), N,N-diisopropiletilamina (3.5 mL, 20 mmol), y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (3.07 g, 8.07 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agitó durante 10 minutos a la temperatura del cuarto antes de la adición de una solución de 2,2-difluoroetanamina (538 mg, 6.64 mmol) en dicloroetano (2 mL). La solución resultante fue agitada durante una hora a la temperatura del cuarto. La información LCMS indicó que el componente de reacción más importante era el producto deseado. La mezcla cruda de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-10%) para generar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 256.0.

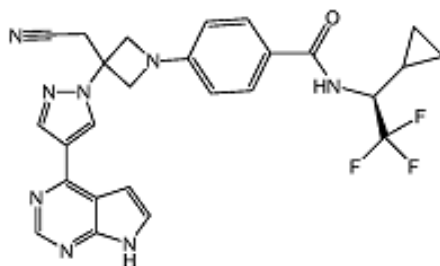
Paso 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida

Una solución de 4-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida (0.907 g, 3.55 mmol), sal de HCl de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (1.57 g, 3.52 mmol), acetato de paladio (55 mg, 0.24 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (285 mg, 0.493 mmol) y carbonato de cesio (2.16 g, 6.63 mmol) en tolueno (25 ml) se le sacó los gases y se purgó con N₂ (g) varias veces antes de calentarse a 105 °C y de agitarse durante 3 días. La información de LCMS indicó que ~50% del material inicial fue convertido al producto deseado. En un esfuerzo para controlar la reacción hacia su finalización una 2ª porción de 4-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida (353 mg), acetato de paladio (58 mg), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (274 mg), y carbonato de cesio (550 mg) se agregaron y se continuaron agitando durante la noche a 105 °C. La información LCMS indicó que no había una mejora significativa. La mezcla cruda de la reacción fue filtrada a través de una almohadilla de diatomita y los elementos inorgánicos fueron enjuagados completamente con acetato etílico. La filtración fue concentrada bajo una presión reducida y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-15%) para generar al producto deseado (0.789 gramos).

El producto puro que se acaba de mencionar fue disuelto en diclorometano (10 ml) y tratado con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura del ambiente durante 2.5 horas. Los elementos volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetónitrilo (3 x 10 mL). El residuo resultante fue disuelto en metanol (20 ml) y tratado con una solución acuosa de NH₄OH (2 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla cruda de la reacción fue concentrada al vacío y sujeta a cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol y diclorometano (0-15%) para generar el producto deseado (229 mg). El producto fue disuelto en acetónitrilo (15 ml) y enfriado a 0 °C antes de la adición de ácido trifluoroacético (0.2 mililitros). A la mezcla de la reacción se le permitió calentarse a la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. Se agregó agua (10 ml) y la solución fue congelada y sujeta a liofilización para generar al producto deseado en la forma correspondiente a sal de ácido trifluoroacético. LCMS (M+H)⁺: m/z = 499.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) □□12.73 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26

(q, J= 5.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.43 (dd, J= 12.7, 6.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 6.09 (tt, J= 56.1, 4.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (tt, J= 15.4, 4.4 Hz, 2H).

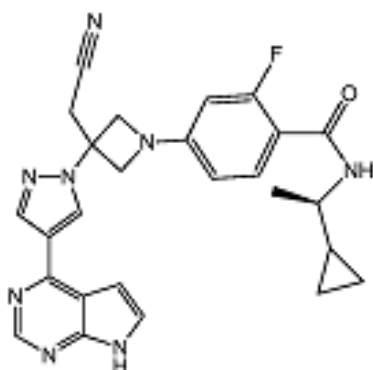
Ejemplo 38. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]benzamida



A un frasco secado en un horno que contenía una sal de HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (130 mg, 0.74 milimoles) (ASIBA Pharmatech, Cat.#: 70092-HCl) y equipado con una barra magnética de agitación se le colocó 1,2-dicloroetano anhidrido (0.5 mililitros) seguido por N,N-diisopropiletilamina (140 mL, 0.83 mmol). El frasco de la reacción fue purgado con N₂ (g) y sellado antes de la adición de 2.0 M de trimetilaluminio en tolueno (180 µl, 0.37 milimoles). Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 20 minutos, una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoato de metilo (100.0 miligramos, 0.184 milimoles) (ejemplo 19, pasó uno) en 1,2-dicloroetano (1.0 mL) fue agregado y la mezcla de la reacción fue calentada a 65 °C y agitada durante 16 horas. La información de LCMS indicó que la reacción estuvo completa en un ~50%. Una 2ª porción de una solución pre-agitada de sal de HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (130 mg), N,N-diisopropiletilamina (140 mL), y 2.0 M de trimetilaluminio en tolueno (180 µl) en 1,2-dicloroetano (0.5 mL) se agregó y se continuó agitando durante 4 horas. La información de LC/MS indicó que la reacción estaba completa. Cuando se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción fue diluida con diclorometano (4 ml) y la resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-400 fue agregada cuidadosamente a la mezcla de la reacción. Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 30 minutos, los elementos inorgánicos fueron filtrados, secados y enjuagados completamente con diclorometano. La mezcla cruda de la reacción fue purificada por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en

diclorometano (0-10%) para generar el producto deseado (90 mg, 75% de producción). El producto puro fue disuelto en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a la temperatura del cuarto durante una hora. Los elementos volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante fue disuelto en metanol (3 ml), y en una solución acuosa de NH₄OH (200 µl) y etilenediamina (50 mL) fueron agregados y la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. La mezcla cruda de la reacción fue sujeta a RP-HPLC (pH = 2) para generar el producto deseado en la forma de sal correspondiente al ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: m/z = 521.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): □□12.48 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.68 (dt, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 0.51 (q, *J* = 7.8, 6.8 Hz, 2H), 0.29 - 0.23 (m, 1H).

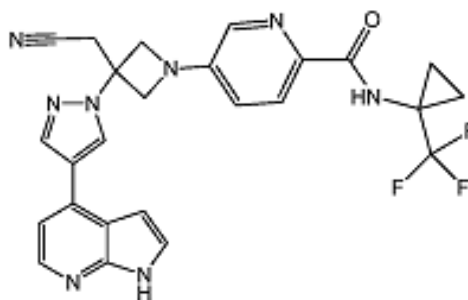
Ejemplo 39. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-*N*-[(1*R*)-1-ciclopropiletil]-2-fluorobenzamida



A un frasco sellado que fue purgado con N₂ (g) y que contenía una solución de (1*R*)-1-ciclopropiletanamina (150 microL, 1.62 mmol) (Alfa Aesar H26902 lote 10151885, CAS 6240-96-9, 98% ee) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le agregó

2.0 M de trimetilalumino en tolueno (0.800 mL, 1.60 mmol) por medio de una jeringa y la solución resultante fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. Una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluorobenzoato de metilo (300. mg, 0.534 mmol) (ejemplo 15, paso uno) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agregó en forma de gotas por medio de una jeringa. La solución fue calentada a 70 °C y agitada durante 16 horas. La información de LCMS indicó que el ~60% del material inicial estuvo convertido al producto deseado. En un esfuerzo para llevar a la reacción a su terminación una solución pre-agitada de (1*R*)-1-ciclopropiletanamina (150 microL) y 2.0 M de trimetilalumino en tolueno (800 mL) en 1,2-dicloroetano (2 mL) fue agregada por medio de una jeringa a la mezcla de la reacción a la temperatura del cuarto. La mezcla de la reacción fue calentada entonces 70 grados C y agitada durante 16 horas. La información de LCMS indicó que la mayoría del material inicial fue convertido al producto deseado. Cuando se enfrió a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción fue diluida con diclorometano (5 ml) y una resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-400 fue agregada cuidadosamente y la mezcla de la reacción fue agitada durante 30 minutos. Los materiales inorgánicos fueron filtrados, secados y enjuagados completamente con diclorometano. La filtración fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometano (0-5%) para generar al producto deseado (100 mg). El producto fue disuelto en diclorometano (4 ml) y TFA (4 ml) y se agitó a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas. Los materiales volátiles fueron removidos bajo una presión reducida y el residuo fue enjuagado azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante fue disuelto en metanol (4 ml) y una solución acuosa de NH₄OH (1 ml) se agregó y la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. La mezcla cruda de la reacción fue concentrada bajo una presión reducida y sujeta a cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol y diclorometano (0-10%) para generar al producto deseado. El producto fue disuelto en acetonitrilo (15 ml) y enfriado a 0 °C antes de la adición de ácido trifluoroacético (0.08 mililitros). A la mezcla de la reacción se le permite calentarse a la temperatura ambiente mientras se la agitaba durante 30 minutos. Se agregó agua (10 ml) y la solución fue congelada y sujeta a liofilización para generar al producto deseado en la forma de una sal correspondiente al ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: m/z = 485.5. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): □□9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 13.5, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (ddt, *J* = 13.2, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 0.54 (td, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 0.47 (tt, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 0.37 (dq, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.26(dq, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H).

Ejemplo 40. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-*N*-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida



Paso uno: 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.0 g, 10. mmol), 3-(cianometileno)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 10. mmol) (ejemplo 2, paso 2) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1 mL, 7 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriarse la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-50%) para generar al producto deseado (cuantitativo). LCMS (M+Na)⁺: m/z = 411.2; (M-C4H9)⁺: m/z = 333.1.

Paso 2: 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (1.0 g, 3.0 mmol), 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (200 mg, 0.2 mmol) y carbonato de cesio (3.0 g, 9.2 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0.9 mL) se le sacó el gas y se selló. Se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarse fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con acetato etílico en hexano (0-50%) para generar al producto deseado (1.6 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 509.3.

Paso 3: {3-[4-(1-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

A una solución de 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 gramos) en cloruro de metileno (10 ml) se agregó a una solución de 4.0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. Entonces fue concentrada bajo presión reducida para generar al compuesto deseado en forma de sal de HCl (1.5 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 409.2.

Paso 4: 5-bromo-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida

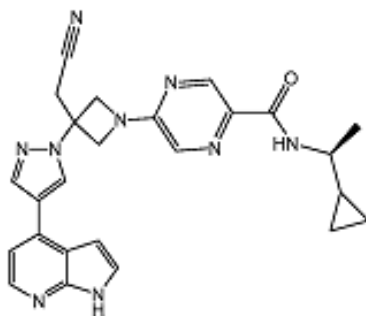
Una mezcla de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (150 mg, 0.74 milimoles), 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (93 mg, 0.74 mmol) (Oakwood, Cat.#: 038175), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (345 mg, 0.780 mmol) y trietilamina (310 mL, 2.2 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se agitó a la temperatura del cuarto durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometileno (0-5%) para generar al producto deseado (124 mg). LCMS (M+H)⁺: m/z = 309.0.

Paso 5: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida

Una mezcla de sal de HCl de {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (40 mg, 0.08 mmol), 5-bromo-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida (26 mg, 0.083 mmol), carbonato de cesio (81 mg, 0.25 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (5.2 mg, 0.0083 mmol) y acetato de paladio (1.9 mg, 0.0083 mmol) en tolueno (1 mL) se agitó a 105 °C durante la noche. Después de que la mezcla de la reacción se enfrió a la temperatura del cuarto, los elementos sólidos fueron separados, y lavados con acetato etílico 2 veces. La solución orgánica combinada fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución de ácido trifluoroacético (1 ml) en cloruro de metileno (1:1, 1 ml). Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 1.5 horas, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (1 ml). A la solución se agregó etilendiamina (0.6 mililitros). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas. El producto fue purificado por medio de RP-HPLC (pH = 2) para generar el

producto deseado (3.4 miligramos) en forma de una sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 507.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): □□11.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J= 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J= 3.2, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H).

Ejemplo 41. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida



Paso 1: 5-Cloro-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (0.5 gramos, 3 mmol), (1S)-1-ciclopropiletanamina (0.30 g, 3.5 milimoles), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1.8 g, 4.7 mmol) y N,N-diisopropiletanamina (1.6 mL, 9.5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agita o a la temperatura del cuarto durante la noche (22 horas). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en diclorometileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.54 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 226.1.

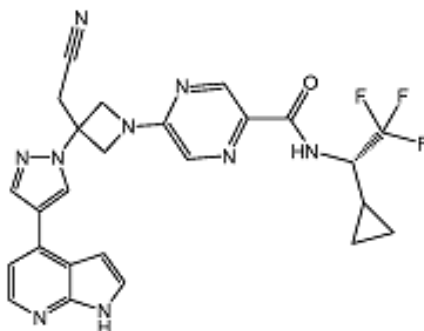
Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida

Una mezcla de sal de HCl de {3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (200 mg, 0.4 mmol) (ejemplo 40, paso 3), 5-cloro-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida (100 mg, 0.46 mmol) en N,N-diisopropiletanamina (0.7 mL, 4 mmol) en un frasco sellado se agitó a 120 °C durante 1.5 horas. Después de enfriarse se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.23 gramos).

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida (0.23 g) se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (2 mL) en cloruro de metileno (2 mL). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 2 horas, y concentrada en un entorno seco bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar un producto intermedio que fue disuelto en metanol (3.0 mL). A la solución se agregó etilendiamina (1.0 mL). La mezcla fue agitada la temperatura del cuarto durante 2 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.3 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 468.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): □□12.13 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.82 (d, J= 9.7 Hz, 2H), 4.56 (d, J= 9.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50 - 3.28 (m, 1H), 1.22 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 1.15 - 0.98 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 1H), 0.29 - 0.22 (m, 1H), 0.22 - 0.15 (m, 1H).

Ejemplo 42. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida



Paso uno: {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

Una mezcla de 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 3.9 milimoles) (ejemplo 40, paso uno) en cloruro de metileno (15 ml) y 4.0 M de clorhidrato en dioxano (3.9 mililitros) se agitó a la temperatura del cuarto durante el fin de semana. La mezcla fue tratada con trietilamina (1 mL), y los elementos volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.95 gramos, 85%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 289.2.

Paso 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de sal de HCl de {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (400. mg, 1.23 mmol), 5-cloropirazín-2-carboxilato de metilo (223 mg, 1.29 mmol), carbonato de cesio (800 mg, 2.5 mmol), acetato de paladio (28 mg, 0.12 mmol) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (150 mg, 0.25 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó 100 grados Centígrados durante 3 horas. Después de que la mezcla de la reacción se enfrió a la temperatura del cuarto, los elementos sólidos fueron separados, y enjuagados con acetato etílico 2 veces. La filtración fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.28 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 425.2.

Paso 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxilato de metilo (0.28 g, 0.66 mmol), 4-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridina (0.14 g, 0.72 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.04 g, 0.03 mmol) y bicarbonato de sodio (0.28 g, 3.3 mmol) en una solución de agua (0.5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se le sacó los gases durante un periodo de tiempo y se selló. La mezcla fue agitada a 85 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla se enfrió fue diluida con acetato etílico. La solución orgánica fue enjuagada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄. Después de filtrarse, la filtración se concentró bajo una presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos en una columna de gel sílice con metanol en cloruro de metileno (0-5%) para generar al producto deseado (0.15 gramos). LCMS (M+H)⁺: m/z = 415.2.

Paso 4: ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxílico

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxilato de metilo (0.15 g, 0.36 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (46 mg, 1.1 mmol) en metanol (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a la temperatura del cuarto durante 2 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para generar el producto deseado (cuantitativo) que fue usado directamente en el siguiente paso de reacción sin más purificaciones.

Paso 5: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazín-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazín-2-carboxílico (10 mg, 0.02 mmol), sal de HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (6.6 mg, 0.037 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (12 mg, 0.027 mmol) y trietilamina (16 mL, 0.11 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.3 mL) fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. Se diluyó con metanol y se purificó por medio de RP-HPLC (pH = 2) para generar el producto deseado (2.9 miligramos) en forma de sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 522.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.84 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.78

(s, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 0.73 - 0.61 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 1H), 0.53 - 0.44 (m, 1H), 0.27 - 0.17 (m, 1H).

Ejemplo A: Ensayo de Quinasas de JAK In vitro

Los compuestos aquí descritos fueron probados y purificados para detectar su actividad inhibitoria de objetivos JAK de acuerdo al siguiente ensayo in vitro descrito en Park et ál., Analytical Biochemistry (Bioquímica Analítica) 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) humanos con una marcación His de terminal N usando un Baculoviridae en células de insectos. El péptido fosforilado fue detectado por medio de fluorescencia homogénea resuelta por tiempo ((HTRF- homogenous time resolved fluorescence). El IC50s de los compuestos fue medido para cada quinasas en las reacciones de 40 µl que contenían la enzima, ATP y 500nM del péptido en 50 mM de amortiguador Tris (pH 7.8) con 100mM de NaCl, 5mM de DTT, y 0.1 mg/mililitro (0.01 por ciento) de BSA. Para las medidas de 1mM de IC50, la concentración ATP en las reacciones fue de 1mM. Las reacciones fueron ejecutadas a la temperatura del cuarto durante una hora y entonces pararon con 20 µl de 45mM de EDTA, 300nM de SA-APC, 6nM de Eu-Py20 en el amortiguador del ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). Enlaces al anticuerpo marcado con Euporio ocurrió durante 40 minutos y señales de HTRF fueron medidas en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Refiérase a la tabla uno para la información relacionada a los compuestos de los ejemplos.

Tabla uno. Datos de IC₅₀ para el ensayo de enzimas JAK (a 1mM de ATP)

No. de Ejemplo	JAK1 IC ₅₀ (nM)*	JAK2 IC ₅₀ (nM)*	JAK2/JAK1**
1	+	++	A
2	+	+	A
3	+	+	A
4	+	+	A
5	+	+	A
6	+	+	A
7	+	+	A
8	+	+	A
9	+	+	A
10	+	+	A
11	+	+	A
12	+	+	A
13	+	++	A
14	+	++	A
15	+	++	A
16	+	+	A
17	+	+	A
18	+	++	A
19	+	++	A
20	+	++	A
21	+	+	A
22	+	++	A
23	+	++	A
24	+	+	A
25	+	+	A
26	+	++	A
27	+	+	A
28	+	+	A
29	+	+	A
30	+	++	A
31	+	+	A
32	+	+	A
33	+	++	A
34	+	++	A
35	+	++	A
36	+	++	A
37	+	+	A

No. de Ejemplo	JAK1 IC ₅₀ (nM)*	JAK2 IC ₅₀ (nM)*	JAK2/JAK1**
38	+	++	A
39	+	++	A
40	+	++	A
41	+	++	A
42	+	++	A
*10 nM o menos (+); >10 nM a 40 nM (++) **significa mayor o igual a 10			

Ejemplo B: Ensayos Celulares

Las líneas celulares cancerígenas que dependen de citoquinas y por lo tanto la transducción de señales de JAK/STAT, para crecimiento, pueden ponerse en platos a 6000 células por pozo (formatos de platos de 96 pozos) en RPMI 1640, 10% de FBS, y 1nG/mililitros de la citoquinas apropiadas. Los compuestos pueden ser añadidos a las células en DMSO/media (una concentración final de 0.2 por ciento de DMSO) incubadas durante 72 horas a 37 °C, 5% de CO₂. El efecto del compuesto en la viabilidad celular es evaluado utilizando el CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Ensayo de Viabilidad de Células Luminiscentes CellTiter-Glo - Promega) seguido por una cuantificación con TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Efectos dirigidos no anticipados potenciales de compuestos fueron hechos en paralelo utilizando una línea celular no controlada por JAK con la misma lectura del ensayo. Todos los experimentos son realizados típicamente por duplicado.

Las líneas celulares que se acaban de mencionar también puede ser utilizadas para examinar los efectos de los compuestos en la fosforilación de quinasas de JAK o de sustratos potenciales más adelante en el proceso tales como las proteínas STAT, Akt, Shp2, o Erk. Estos experimentos pueden ser realizados después de una privación de citoquinas durante la noche, seguido por una pre - incubación breve con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación de citoquinas de aproximadamente una hora o menos. Las proteínas son extraídas entonces de las células y analizadas por medio de técnicas que son familiares para aquellas personas que tienen una educación normal en la industria incluyendo Western blots o ELISAs utilizando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteínas fosforiladas y totales. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerígenas para investigar la actividad de los compuestos en la biología de supervivencia de células de tumores o en mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, en referencia a lo posterior, citoquinas tales como IL-6, IL-12, IL-23, o IFN pueden ser utilizadas para estimular la activación de JAK resultando en la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente en perfiles de transcripciones (evaluado por medio de tecnología de ensayos o de qPCR) o la producción y/o secreción de proteínas, tal como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir a estos efectos controlados por la citoquinas pueden medirse utilizando técnicas comunes para aquellas personas que tienen una educación normal en la industria.

Los compuestos aquí descritos también pueden ser probados en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad en contra de mutaciones de JAKs, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos proliferativos de mieloides. Estos experimentos a menudo utilizan células dependientes de citoquinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en el cual las quinasas de tipo silvestre o mutantes se expresan en forma ectópica (James, C., et al. Nature (Naturaleza) 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Los puntos finales incluyen los efectos de los compuestos en la supervivencia celular, proliferación y proteínas JAK, STAT, Akt, o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos aquí descritos pueden ser evaluados para detectar la proliferación de células T que inhiben a la actividad. Un ensayo así puede ser considerado un 2º ensayo de proliferación controlada por citoquinas (es decir, JAK) y también un ensayo simplístico de supresión o inhibición inmunológica de la activación inmunológica. A continuación se presenta un resumen breve de, aquellos experimentos que pueden ser realizados. Se preparan células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs – Peripheral blood mononuclear cells) de muestras sanguíneas completas humanas utilizando el método de separación Ficoll Hypaque y se pueden obtener células T (fracción 2000) de las PBMCs por medio de un elutriador. Células T humanas aisladas recientemente puede mantenerse en un medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 U/mililitros de penicilina, 100 µg/mililitros de estreptomycin) a una densidad de 2×10^6 células/mililitro a 37 °C hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada de IL-2, las células T se tratan primero con fitohemaglutinina (PHA - Phytohemagglutinin) a una concentración final de 10 µg/mililitros durante 72 horas. Después de enjuagarse una vez con PBS, se coloca en los platos 6000 células/pozo en platos de 96 pozos y se tratan con los compuestos en diferentes concentraciones en el medio de cultivo en la presencia de 100 U/mililitros de IL-2 humano (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas son incubadas a 37 °C durante 72 horas y el índice de proliferación es evaluado utilizando reactivos luminiscentes de CellTiter-Glo después del protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia anti-tumor in vivo

Los compuestos aquí descritos pueden evaluarse en modelos de xenoinjertos de tumores humanos en ratones con inmunologías comprometidas. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular de plasmacitomas INA-6 puede utilizarse para inocular cutáneamente a ratones SCID (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Animales que tienen tumores pueden ser distribuidos aleatoriamente en grupos de tratamientos con el medicamento o con portadores y las diferentes dosis de los compuestos pueden administrarse por medio de cualquier número de rutas usuales incluyendo la vía oral, i.p., o infusión continua utilizando bombas implantables. El crecimiento del tumor es monitoreado al pasar del tiempo utilizando calibradores. Además, muestras de tumores pueden ser cultivadas en cualquier momento después de la iniciación de tratamiento para análisis tal como se describió anteriormente (ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto en la actividad de JAK en sendas de señales más adelante en el proceso. Adicionalmente, la selectividad del compuesto o de los compuestos pueden evaluarse utilizando modelos de tumores de xenoinjertos que son controlados por otras quinasas conocidas (por ejemplo, Bcr-Abl) tal como el modelo de tumores K562.

Ejemplo D: Prueba de respuesta a la hipersensibilidad retrasada de contacto dérmico murino

Los compuestos aquí descritos también pueden ser probados para detectar sus eficacias (para inhibir objetivos JAK) en el modelo de pruebas de hipersensibilidad retrasada murina controlada por las células T. Respuesta retrasada de hipersensibilidad tipo de contacto dérmico murino (DTH - delayed-type hypersensitivity) es considerado un modelo válido de dermatitis de contacto clínico, y otros trastornos inmunológicos regulados por los linfocitos T de la piel, tales como psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). El DTH murino comparte varias características con la psoriasis, incluyendo infiltraciones inmunológicas, el incremento acompañante en citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en las clínicas también son inhibidores reactivos de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions Acciones de Agentes). 1993 Jan;38(1-2):116-21).

En el día 0 y 1, ratones Balb/c son sensibilizados con una aplicación tópica, a su abdomen afeitado con el antígeno 2,4,dinitro-fluorobenceno (DNFB). En el día 5, se miden las orejas para detectar su grosor utilizando 1 µm de ingeniería. Esta medida es registrada y utilizada como una línea base. Ambas orejas del animal son expuestas a una aplicación tópica de DNFB total de 20 µl (10 µl en el pabellón auricular interno y 10 µl en el pabellón auricular externo) a una concentración de 0.2 por ciento. 24 horas a 72 horas después de la aplicación, las orejas se miden nuevamente. Tratamiento con los compuestos de prueba es dado a través de las fases de sensibilización y de aplicación (día uno a día 7) O antes y a lo largo de la fase de aplicación (usualmente la tarde del día 4 al día 7) el tratamiento de los compuestos de prueba (en una concentración diferente) es administrado ya sea sistemáticamente o tópicamente (aplicación tópica de tratamiento en las orejas). Las eficacia de los compuestos de prueba se indican por una reducción de la hinchazón de las orejas en comparación a la situación sin el tratamiento. Los compuestos que causan una reducción del 20% o más fueron considerados eficaces. En algunos experimentos, los ratones fueron aplicados pero no fueron sensibilizados (control negativo).

El efecto inhibitor (activación de la inhibición de los senderos JAK-STAT) de los compuestos de prueba pueden confirmarse por medio de un análisis inmunohistoquímico. La activación del sendero o de los senderos JAK-STAT resulta en la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, el influjo de células inmunológicas y la reducción de la proliferación de queratinocitos también deberían suministrar cambios únicos del perfil de expresión en la oreja que pueden ser investigados y cuantificados. Las secciones de las orejas fijadas con formol e integradas con parafina (cultivadas después de la aplicación en el modelo DTH) son expuestas a un análisis inmunohistoquímico utilizando un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 2 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones son tratadas con compuestos de prueba, portadores o Dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios de transcripción similares en lo que se refiere a lo cualitativo y lo cuantitativo, y los compuestos de prueba y la dexametasona pueden reducir el número de células infiltradas. La administración sistémica y tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos inhibitorios, es decir, reducción en el número de células infiltradas e inhibición de los cambios de transcripciones).

Ejemplo E: actividad ante-inflamatoria in vivo

Los compuestos aquí descritos pueden evaluarse en modelos de roedores o de no-roedores diseñados para replicar una respuesta inflamatoria simple o complicada. Por ejemplo, los modelos de roedores de artritis pueden utilizarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos administrados preventivamente o terapéuticamente. Estos modelos incluyen pero no se limitan a artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvantes en ratas, y artritis inducida por anticuerpos colágenos. Enfermedades auto inmunológicas incluyendo, pero sin limitarse a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I, uveorretinitis, tiroiditis, miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, la sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus, o colitis también pueden utilizarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos aquí descritos. Estos modelos son

bien establecidos en la comunidad de investigación y son familiares para aquellas personas con conocimiento en la industria (Current Protocols in Immunology (Protocolos Actuales en Inmunología), Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols (Métodos en Biología Molecular: Volumen 225, Protocolos de Inflamación)., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ejemplo F: Modelos animales para el tratamiento del ojo seco, uveítis y conjuntivitis

Agentes pueden ser evaluados en uno o más modelos pre-clínicos de ojo seco conocidos para aquellas personas con conocimiento en la industria incluyendo, pero sin limitarse a, el modelo de glándulas lacrimales de concanavalina A (ConA) de conejo, el modelo de ratón de escopolamina (subcutáneo o transdérmico), el modelo de glándulas lacrimales de ratones de botulina, o cualquiera de los modelos espontáneos auto inmunológicos de roedores que resultan en una disfunción de la glándula ocular (NOD-SCID, MRL/lpr, o NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research (Investigación Experimental de los Ojos) 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., Developmental Ophthalmology (Oftalmología del Desarrollo), Karger 2008, 41, 298-312, cada una de las cuales se incorpora completamente en este documento por medio de referencia). Los puntos finales de estos extremos pueden incluir la histopatología de las glándulas oculares y de los (córnea, etc.) y la posibilidad de la prueba clásica de Schirmer o sus versiones modificadas (Barabino et al.) las cuales miden la producción de lágrimas. La actividad puede ser evaluada al suministrar las dosis por medio de varias rutas de administración (por ejemplo, sistémicamente o tópicamente) lo cual puede empezar antes o después de que exista la enfermedad en una forma que se pueda medir.

Se pueden evaluar agentes en uno o más modelos pre-clínicos de uveítis conocidos por aquellas personas con conocimiento no industria. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveítis auto inmunológicos experimentales (EAU - experimental autoimmune uveitis) y uveítis inducida con endotoxinas (EIU- endotoxin induced uveitis). Experimentos EAU pueden realizarse en conejos, ratas o ratones y pueden involucrar una inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, cualquiera de un número de varios antígenos retinales pueden ser utilizados para sensibilizar a los animales a un inmunógeno relevante después de lo cual los animales pueden ser expuestos ocularmente al mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo involucra la administración local o sistémica de lipopolisacáridos a dosis letales. Los puntos de finalización para ambos modelos EIU y EAU podrían incluir un examen de fondo de ojo, histopatología, entre otros. Estos modelos son revisados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology (Inmunología y Biología Celular) 1998, 76, 497-512, el cual es incorporado completamente en este documento por medio de referencia). La actividad es evaluada al suministrar dosis por medio de varias rutas de administración (por ejemplo, en forma sistémica utópica) lo cual podría empezar antes o después de que exista una enfermedad que se pueda medir. Algunos modelos que se listaron anteriormente también podrían desarrollar escleritis / epiescleritis, corioditis, ciclitis, o irritaciones y son, por lo tanto, útiles para la investigación de la actividad potencial de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

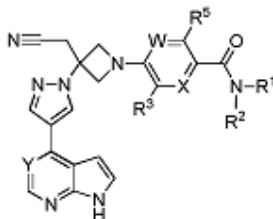
Agentes también podría ser evaluados en uno o más modelos pre-clínicos de conjuntivitis conocidos para aquellas personas que tienen conocimiento no industria. Estos incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedores utilizando conejillos de indias, ratones o ratas. Los modelos de conejillos de indias incluyen aquellos que utilizan una inmunización activa o pasiva y/o protocolos de exposición inmunológica con antígenos tales como la ovoalbúmina o la ambrosía (revisadas en Groneberg, D.A., et al., Allergy (Alergia) 2003, 58, 1101-1113, la cual es incorporada completamente en este documento por referencia). Los modelos de ratas y ratones son similares en diseño general a aquellos de los conejillos de indias (también revisados por Groneberg). La actividad podría ser evaluada al suministrar las dosis por medio de varias rutas de administración (por ejemplo, en forma sistémica o tópica) lo cual podría empezar antes o después de que exista una enfermedad pueda medir. Los puntos finales de aquellos estudios podrían incluir, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de tejidos oculares tales como la conjuntiva.

Ejemplo G: Protección in vivo del hueso

Los compuestos pueden ser evaluados en varios modelos pre-clínicos de osteopenia, osteoporosis o resorción ósea los cuales son conocidos para aquellas personas con conocimiento de la industria. Por ejemplo, roedores ovariectomizados pueden ser utilizados para evaluar la capacidad de los compuestos para influenciar las señales y los marcadores de la remodelación y/o densidad ósea (W.S.S. Jee y W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207 la cual es incorporada completamente en este documento por referencia). Alternamente, la densidad y la arquitectura ósea puede evaluarse en roedores tratados de control o a los que se les administró el compuesto en modelos de osteopenia (por ejemplo, glucocorticoides) inducida por terapia (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism (Artritis y Reumatismo), 2008, 58(6), 3485-3497; e *id.* 58(11), 1674-1686, las cuales están incorporadas completamente en este documento por referencia). Adicionalmente, los efectos de los compuestos en resorción y densidad ósea pueden ser evaluables en modelos de roedores de artritis que se mencionaron anteriormente (ejemplo E). Los puntos finales para todos estos modelos podían variar pero a menudo incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas así como marcadores apropiados inmunohistológicos y bioquímicos de la reformación ósea.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, Cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ -alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo que tienen 4-6 miembros, y heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃ son, cada uno, sustituidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₃);

R² es H o alquilo C₁₋₃; donde dicho alquilo C₁₋₃ es sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂; o

R₁ y R₂ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos forma un heterocicloalquilo que tiene un anillo de 4-, 5-, o 6-miembros; el cual es sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, y -CH₂CN;

R₃ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -OCF₃, -CF₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R₄ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R₅ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, u -O(alquilo C₁₋₃);

R₆ es H, F, Cl, -CN, o alquilo C₁₋₃; y

R₇ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, -CH₂CN, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), o -C(O)NH₂.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación uno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

a. Y es N; o

b. Y es CR⁷; o

c. Y es CR⁷ donde R⁷ es H.

3. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

a. X es N; o

b. X es CR⁴; o

c. X es CR⁴ donde R⁴ es H o F.

4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

a. W es N; o

b. W es CR⁶; o

c. W es CR⁶ donde R⁶ es H, F o Cl.

5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R⁵ es H o F.

6. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- 5 a. R^6 es H o F; o
b. R^6 es H.

7. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- 10 a. R^2 es H o metilo; o
b. R^2 es H; o
c. R^2 es metilo.

8. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- 15 a. R^1 es alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C1-3, donde dicho alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C1-3 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -CF₃, y metilo; o

- 20 b. R^1 es isopropilo, etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2,2-difluoroetilo.

9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- 30 a. X es N o CR⁴;
W es N o CR⁶;
Y es N o CR⁷;

35 R^1 es alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros -alquilo C1-3; donde dicho alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros -alquilo C1-3 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C1-3), -CN, -CF₃, alquilo C1-3, -NH₂, -NH(alquilo C1-3), -N(alquilo C1-3)₂, -C(O)N(alquilo C1-3)₂, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C1-3), -S(O)₂(alquilo C1-3), -S(O)₂(cicloalquilo C3-6), -C(O)(cicloalquilo C3-6), y -C(O)(alquilo C1-3);

40 R^2 es H o alquilo C1-3; donde dicho alquilo C1-3 es sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C1-3), -CN, -CF₃, NH₂, -NH(alquilo C1-3), y -N(alquilo C1-3)₂; o

45 R^3 es H, F, Cl, -CN, alquilo C1-3, -OCF₃, -CF₃, o -O(alquilo C1-3);
 R^4 es H, F, Cl, -CN, alquilo C1-3, u -O(alquilo C1-3);
 R^5 es H, F, Cl, -CN, alquilo C1-3, u -O(alquilo C1-3);
50 R^6 es H, F, Cl, -CN, o alquilo C1-3;
 R^7 es H, F, Cl, -CN, alquilo C1-3, o -CH₂CN; o

- 55 b. X es N o CR⁴;
W es N o CR⁶;
Y es N o CR⁷;

60 R^1 es alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C1-3, donde dicho alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros -alquilo C1-3 son cada uno sustituidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, -OH, -O(alquilo C1-3), -CN, -CF₃, alquilo C1-3, -NH₂, -NH(alquilo C1-3), y -N(alquilo C1-3)₂;

65 R^2 es H o metilo;
 R^3 es H, F, Cl, o metilo;

R^4 es H, F, Cl, o metilo;
 R^5 es H, F, Cl, o metilo;
 R^6 es H, F, Cl, o metilo; y
 R^7 es H; o

c. X es N o CR^4 ;

W es N o CR^6 ;

Y es N o CR^7 ;

R^1 es alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros -alquilo C1-3, donde dicho alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 -alquilo C1-3, heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros, o heterocicloalquilo que tiene 4-6 miembros -alquilo C1-3 son cada uno incluidos opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, $-CF_3$, y metilo;

R^2 es H o metilo;

R^3 es H, F, o Cl;

R^4 es H o F;

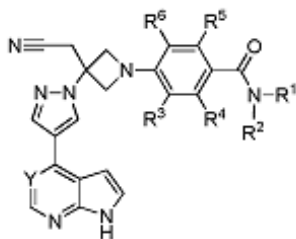
R^5 es H o F;

R^6 es H; y

R^7 es H.

10. El compuesto:

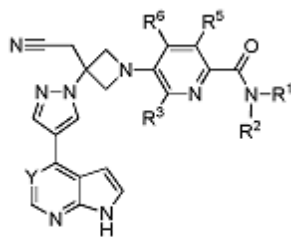
a. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones uno, 2, 3c, 4c y de la 5 a la 9 que tiene la fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

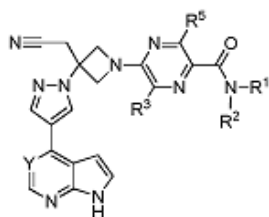
b. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4c y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

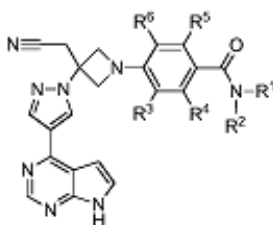
c. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IV:



IV

o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

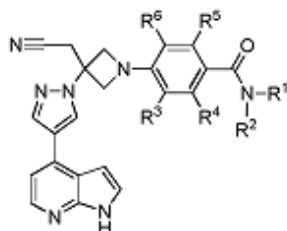
d. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 3c, 4c y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IIa:



IIa

o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

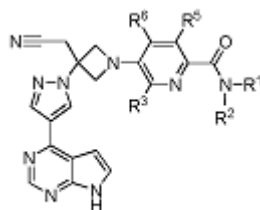
e. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 3c, 4c y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IIb:



IIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

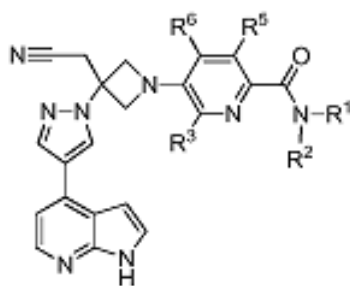
f. De acuerdo a las reivindicaciones 1, 4c y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IIIa:



IIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

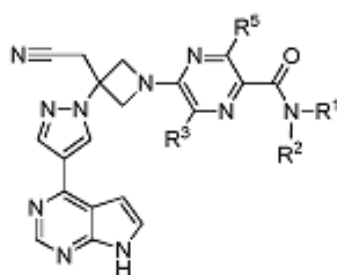
g. De acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1, 4c y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IIIb:



IIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

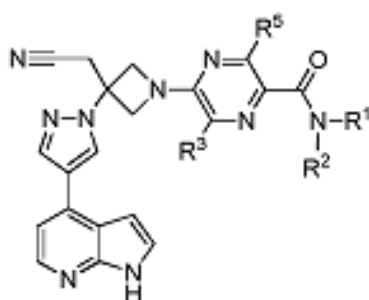
h. De acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IVa:



IVa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

i. De acuerdo cualquiera de las reivindicaciones de la 1 y de la 5 a la 9 que tienen la fórmula IVb:



IVb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1:

a. Seleccionado de:

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida;

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil]piridin-2-carboxamida;

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida;

- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida;
- 5 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida;
- 10 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-ciclopropil-3-fluoro-N-metilbenzamida;
- 5-Cloro-4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 15 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpiridin-2-carboxamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 20 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridin-2-carboxamida;
- 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-carboxamida;
- 25 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 30 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 35 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-carboxamida;
- 40 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(1-metilpiperidin-4-il)etil]benzamida;
- 45 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida;
- 5-Cloro-4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2-fluorobenzamida;
- 50 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 55 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-etilpiridin-2-carboxamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-metilpropil]benzamida; y
- 60 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)benzamida

o una de sus sales farmacéutica mente aceptables; o

- 65 b. Seleccionada de:

- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 5 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
- 10 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida;
- 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida;
- 15 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida
- 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazin-2-carboxamida;
- 20 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazin-2-carboxamida;
- 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazin-2-carboxamida;
- 25 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-2-carboxamida;
- 30 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida;
- 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]benzamida;
- 35 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2-fluorobenzamida;
- 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridine-2-carboxamida;
- 40 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazin-2-carboxamida; y
- 45 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazin-2-carboxamida;

O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo1-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que es 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 60 14. Una composición conformada de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones desde la 1 a la 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición que se conforma de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 12, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 65 16. Una composición conformada de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para inhibir una actividad de JAK1.

18. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su utilización de acuerdo a la reivindicación 17, donde aquél compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es selectivo para JAK1 por sobre JAK2.

19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su utilización en un método para tratar una enfermedad autoinmune, un cáncer, una enfermedad mieloproliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, o el rechazo del trasplante de órgano en un paciente que lo necesite.

20. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su utilización de acuerdo a la reivindicación 19, donde:

a. Dicha enfermedad autoinmune es una enfermedad de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, miastenia gravis, disfrutar días de inmunoglobulina, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis o enfermedad autoinmune de la tiroides; o

b. Dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide; o

c. Dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel; o

d. Dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de la piel, donde dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, sarpullido en la piel, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica de contacto; o

e. Dicho cáncer es un tumor sólido; o

f. Dicho cáncer es cáncer a la próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer a la mama, cáncer pulmonar, cáncer a la tiroides, sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman o cáncer pancreático; o

g. Dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple; o

h. Dicha enfermedad mieloproliferativa es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET - essential thrombocythemia), mielofibrosis primaria (PMF - primary myelofibrosis), leucemia mielógena crónica (CML - chronic myelogenous leukemia), leucemia mielomonocítica crónica (CMML - chronic myelomonocytic leukemia), síndrome hipereosinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF - idiopathic myelofibrosis), o enfermedad sistémica de los mastocitos (SMCD - systemic mast cell disease); o

i. Dicha enfermedad mieloproliferativa es mielofibrosis; o

j. Dicha enfermedad mieloproliferativa es mielofibrosis primaria (PMF - primary myelofibrosis); o

k. Dicha enfermedad mieloproliferativa es mielofibrosis posts policitemia vera (Post-PV MF - post polycythemia vera myelofibrosis); o

l. Dicha enfermedad mieloproliferativa es mielofibrosis posts trombocitemia esencial (Post-ET MF - post-essential thrombocythemia myelofibrosis); o

m. Dicha enfermedad de resorción ósea es osteoporosis, osteoartritis, resorción ósea asociada con un desbalance hormonal, resorción ósea asociada con una terapia hormonal, resorción ósea asociada con una enfermedad autoinmune, o resorción ósea asociada con cáncer.