Digitalizacion CSA Ltda

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA125912

Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-118687- -00000-0000
Fecha: 2010-09-24 16:53:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-118687

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE AZETIDINA Y CICLOBUTANO COMO INHIBIDORES DE JAK

SOLICITANTE: INCYTE CORPORATION

DIRECCIÓN: Experimental Station, building 336, Route 141 and Herry Clay Road , Wilmintong Delaware 19880 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ Septiembre de 2010

P2010/000125

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-118687- -00000-0000
Fecha: 2010-09-24 16:53:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000125**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: INCYTE CORPORATION
Dirección: Experimental Station Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/036635 Fecha Marzo 10, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/114512 Fecha Septiembre 17, 2009

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE AZETIDINA Y CICLOBUTANO COMO INHIBIDORES DE JAK**

Clasificación Internacional (51) C0D 487/04, A61K 31/437, A61P 35/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

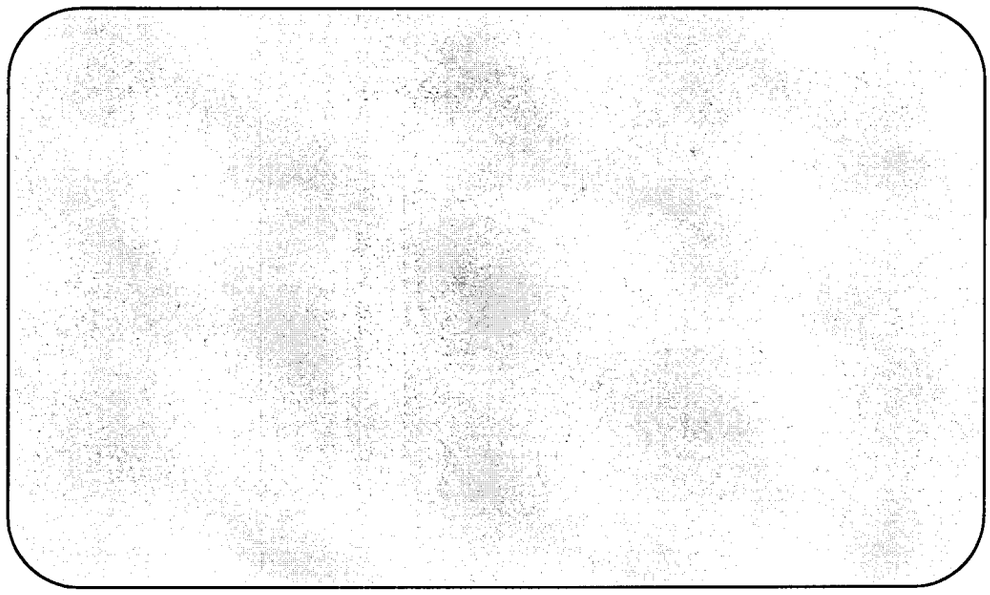
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 11, 2008	61/035,662
US	Enero 15, 2009	61/144.982

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** Septiembre de 2010

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-112541
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/036635

1. James D. RODGERS,
2 Hillside Lane,
Landenburg, PA 19350
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. Stacey SHEPARD,
3407 Avalon Ct.,
Voorhees, NJ 08043
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

3. Yun-Long LI,
1 Pin Oak Drive,
Chadds Ford, PA 19317
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. Jiacheng ZHOU,
46 Bay Boulevard, Newark,
DE 19792
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. Pingli LIU,
205 Pilot Court,
Newark, DE 19702
Estados Unidos
Nacionalidad: China

6. David MELONI,
127 megan Drive,
Bear, DE 19701
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

7. Michael XIA,
304 Clubhouse Lane,
Wilmington, DE 19810
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : [redacted]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 79,963
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

No. 10-118687- -00000-0000

Fecha: 2010-09-24 16:53:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353911595	24/09/2010	2,926,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del traductor:

El adjunto poder de Incyte Corporation a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Fieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes sellos en Inglés.

"Certifico por medio del presente documento que este es el documento original. (...) 05/30/06"

Hay dos sellos del siguiente tenor:

"Suscrito y juramentado ante mí, un Notario Público de Washington D.C. este día 30 de Mayo de 2006. (Firmado) Notario Público. Mi comisión vence el 6/14/2009".

"Albert L. Themes – Notario Público del Distrito de Columbia. Mi comisión vence el 14 de Junio, 2009"

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

6

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Albert L. Themes
3. Actuando en calidad de:	Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello/estampilla de:	Albert L. Themes, Notario Público del Distrito de Columbia
	Certificado
5. En:	Washington D.C.
6. El:	Día treinta de Mayo de 2006
7. Por:	Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No.	157056
9. Sello / estampilla:	"Distrito de Columbia"
10. Firma:	Patricia Elwood (Interina)

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Incyte C.-Poder" Fecha: 1 de Julio de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia. Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7655

Traductor Oficial
JORGE ENRIQUE SIERRA REYE

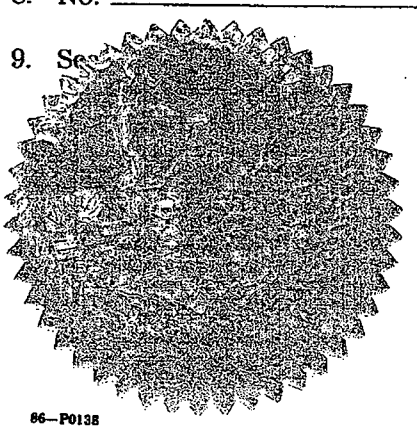
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
   United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 30TH day of MAY 2006
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 157056
9. Se



86—P0138

10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

Poder

El suscrito,

INCYTE CORPORATION

Domiciled in

domiciliado en

Experimental Station, Building 336, Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Patricia A. Schreck –
Executive Vice President And General Counsel

Date/Fecha: 5/23/06

City,Country/Ciudad,País: Wilmington, Delaware, United States of America

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

05/30/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
30 day of May, 2006 a Notary Public
In and for the Washington of DC

Notary Public

My commission expires 6/14, 2008

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

Notarial Certification

On this date,

_____

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Patricia A. Schreck

of legal age and domiciled in
Experimental Station, Building 336, Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880, United States of America
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Vice President and General Counsel
of INCYTE CORPORATION.

3. That INCYTE CORPORATION,
having its principal place of business located in
WILMINGTON, DELAWARE, UNITED STATES OF AMERICA
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney for INCYTE CORPORATION

NOTARY PUB
LIC (Signature):

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
30 day of MAY, 2006 a Notary Public
In and for the Washington DC

Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 September 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/114512 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/036635

(22) International Filing Date:
10 March 2009 (10.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/035,662 11 March 2008 (11.03.2008) US
61/144,982 15 January 2009 (15.01.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station - Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RODGERS, James, D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenburg, PA 19350 (US). **SHEPARD, Stacey** [US/US]; 3407 Avalon Ct., Voorhees, NJ 08043 (US). **LI, Yun-Long** [US/US]; 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, PA 19317 (US). **ZHOU, Jiacheng** [US/US]; 46 Bay Boulevard, Newark, DE 19702 (US). **LIU, Pingli** [CN/US]; 205 Pilot Court, Newark, DE 19702 (US). **MELONI, David** [US/US]; 127 Megan Drive, Bear, DE 19701 (US). **XIA, Michael** [US/US]; 304 Clubhouse Lane, Wilmington, DE 19810 (US).

(74) Agents: **FREEMAN, John, W.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.o. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: AZETIDINE AND CYCLOBUTANE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

(57) Abstract: The method includes the steps of performing in-vitro liver, intestinal and/or expressed enzyme assays with selected ethnobotanical substances, for both humans and a variety of animal species, to produce an array of resulting chemical entities, such as metabolites, for the human and the animals. Comparisons are then made between the chemical entities from the human in-vitro studies and the animal in-vitro studies to determine the closest match. The animal with the closest match is then used for an in-vivo study. If a match is present between the animal in-vivo results and the human in-vitro results, the matched chemical entity is isolated or synthesized and then further tested to determine the suitability of the matched chemical entity as a treatment drug.

WO 2009/114512 A1

AZETIDINE AND CYCLOBUTANE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

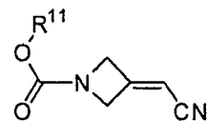
The present invention relates to azetidine and cyclobutane derivatives, as well as their compositions and methods of use and preparation, which are JAK inhibitors useful in the treatment of JAK-associated diseases including, for example, inflammatory and autoimmune disorders, as well as cancer.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Protein kinases (PKs) are a group of enzymes that regulate diverse, important biological processes including cell growth, survival and differentiation, organ formation and morphogenesis, neovascularization, tissue repair and regeneration, among others. Protein kinases exert their physiological functions through catalyzing the phosphorylation of proteins (or substrates) and thereby modulating the cellular activities of the substrates in various biological contexts. In addition to the functions in normal tissues/organs, many protein kinases also play more specialized roles in a host of human diseases including cancer. A subset of protein kinases (also referred to as oncogenic protein kinases), when dysregulated, can cause tumor formation and growth, and further contribute to tumor maintenance and progression. Thus far, oncogenic protein kinases represent one of the largest and most attractive groups of protein targets for cancer intervention and drug development.

The Janus Kinase (JAK) family plays a role in the cytokine-dependent regulation of proliferation and function of cells involved in immune response. Currently, there are four known mammalian JAK family members: JAK1 (also known as Janus kinase-1), JAK2 (also known as Janus kinase-2), JAK3 (also known as Janus kinase, leukocyte; JAKL; L-JAK and Janus kinase-3) and TYK2 (also known as protein-tyrosine kinase 2). The JAK proteins range in size from 120 to 140 kDa and comprise seven conserved JAK homology (JH) domains; one of these is a functional catalytic kinase domain, and another is a pseudokinase domain potentially serving a regulatory function and/or serving as a docking site for STATs.

Blocking signal transduction at the level of the JAK kinases holds promise for developing treatments for inflammatory diseases, autoimmune diseases, myeloproliferative

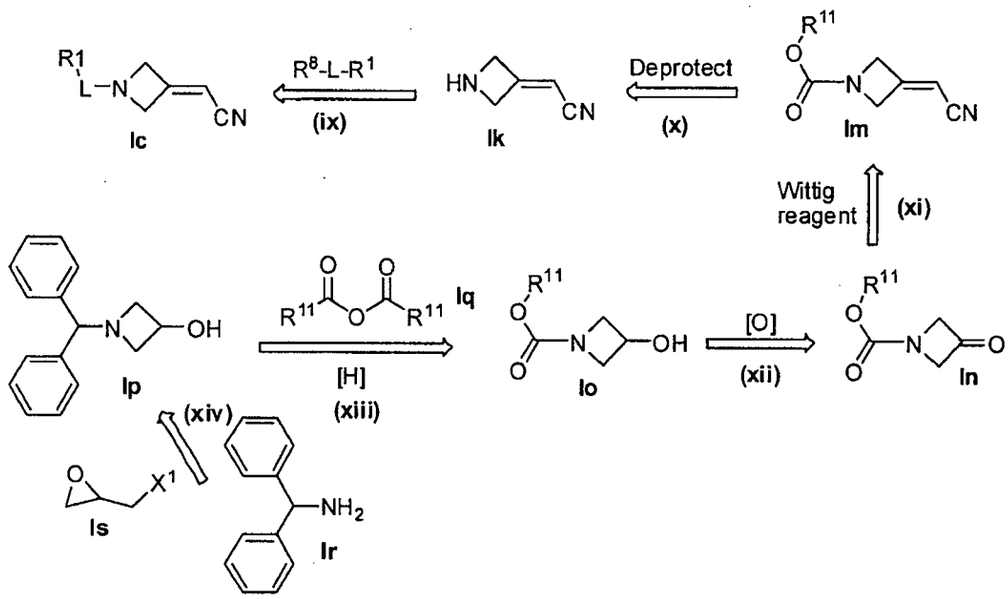


Im

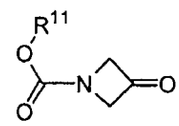
to remove the -C(=O)OR^{11} moiety thereby forming the compound of Formula Ik; wherein R^{11} is is C$_{1-6}$ alkoxycarbonyl.

In some embodiments, R^{11} is tert-butoxycarbonyl (BOC). In some embodiments, the treating of the compound of Formula Im comprises any method known in the art for removing an alkoxycarbonyl group from an amine (e.g., a BOC group) (see e.g., Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety). In some embodiments, the treating of the compound of Formula Im comprises treating with aqueous hydrochloric acid.

Scheme 3



In step (xi) of Scheme 3, the compound of Formula Im is formed by a method comprising reacting a compound of Formula In:



In

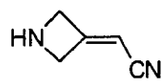
with a R^7 group.

The R^7 group is chosen as described above. In some embodiments, R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl. In some embodiments, R^7 is N-pivaloyloxymethyl.

Addition of the R^7 protecting groups can be added by methods known in the art for attachment of protecing groups for amines (see e.g., Wuts and Green referred to above). For example, the indole nitrogen can be deprotonated with a base (e.g., with sodium hydride (NaH)) in an organic solvent (e.g., THF, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane (DME), or *N,N*-dimethylacetamide (DMAC)) at low temperature (e.g., from about 0 to about 5 °C) before being treated with an electrophile, such as trimethylsilylethoxymethyl chloride (SEM-Cl) or pivaloyloxymethyl chloride (POM-Cl). The SEM- or POM-protected 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine can then isolated or *in-situ* generated as the starting materials for subsequent Suzuki reaction with or without further purification.

The compound of Formula Ic can be formed by the methods shown in Scheme 3 below.

Accordingly, in step (ix) of Scheme 3, the compound of Formula Ic is formed by a method comprising reacting the compound of Formula Ik:



Ik

or salt thereof, with a compound of formula R^8-L-R^1 in the presence of a base to form the compound of Formula Ic; wherein R^8 is a leaving group.

The R^8 group can be any appropriate leaving group known in the art for adding a sulfonyl or carbonyl containing moiety. In some embodiments, R^8 is halogen or C_{1-4} alkoxy. In some embodiments, R^8 is chloro, bromo, or iodo. In some embodiments, R^8 is chloro.

In some embodiments, the base is a tertiary amine, such as triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, and the like. In some embodiments, the base is diisopropylethylamine. In some embodiments, the salt of the compound of Formula Ik is the hydrochloride salt.

A compound of Formula If can be formed by protecting the amino group of a compound of Formula Ik with an appropriate R^9 group by methods known in the art (see e.g., Wuts and Green above). Alternatively, a compound of Formula Im may be used in place of the compound of Formula If.

In step (x) of Scheme 3, the compound of Formula Ik is formed by a method comprising treating a compound of Formula Im:

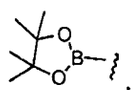
(see, e.g., Miyaura and Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, which is hereby incorporated in its entirety). In some embodiments, the palladium catalyst is $Pd(PPh_3)_4$ and $Pd(dppf)_2Cl_2$. In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or tetrakis(tri(*o*-tolyl)phosphine)palladium(0). In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

In some embodiments, the palladium catalyst loading is from about 1×10^{-4} to about 0.1 equivalents. In some embodiments, the palladium catalyst loading is from about 0.0010 to about 0.0015 equivalents. In some embodiments, the stoichiometric ratio of the compound of Formula Ih to the compound of Formula Il is from about 1 to about 1.05, or from about to 1 to about 1.35. In some embodiments, the solvent for step (vii) comprises water and an organic solvent. In some embodiments, the organic solvent is 1,4-dioxane, 1-butanol, 1,2-dimethoxyethane (DME), 2-propanol, toluene or ethanol, or a combination thereof. In some embodiments, the organic solvent comprises a combination of 1-butanol and DME.

In some embodiments, the base is an inorganic base. In some embodiments, the base is an organic base. In some embodiments, the base is an alkali metal carbonate or an alkali metal hydrogen carbonate. In some embodiments, the base is potassium carbonate (K_2CO_3). In some embodiments, two to five equivalents of base (e.g., K_2CO_3) are used. In some embodiments, two to five equivalents of base (e.g., $NaHCO_3$) are used.

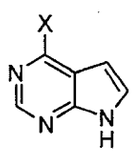
In some embodiments, the Suzuki coupling reaction is conducted at a temperature of about 80 to about 100 °C. In some embodiments, the reaction is carried out for two to twelve hours.

In some embodiments, R^a and R^b, together with the oxygen atoms to which they are attached and the boron atom, form the moiety:



In some embodiments, X is chloro, bromo, or iodo. In some embodiments, X is chloro.

In step (viii) of Scheme 2, the compound of Formula Ih is formed by protecting a compound of Formula It:

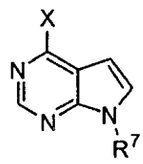


It

methoxybenzyl (PMB), triphenylmethyl (Tr), diphenylmethyl, hydroxymethyl, methoxymethyl (MOM), diethoxymethyl, or t-butyldimethylsilylmethyl. In some embodiments, R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl.

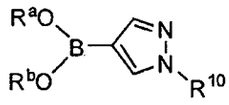
Treatment of the compound of Formula Ig to remove the R^{10} group can be accomplished by methods known in the art for the removal of particular protecting groups for amines, such as those in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the treating comprises treating the compound of Formula Ig under acidic conditions (e.g., hydrochloric acid or trifluoroacetic acid) at room temperature, at a temperature from about 15 °C to about 40 °C, or at a temperature from about 15 °C to about 30 °C. In some embodiments, the treating comprises treating the compound of Formula Ig with an aqueous solution of from about 1 N to about 5 N hydrochloric acid at a temperature of from about 10 °C to about 30 °C.

In step (vii) of Scheme 2, the compound of Formula 1g is formed by a method comprising reacting a compound of Formula Ih:



Ih

with a compound of Formula Il:



Il

in the presence of a palladium catalyst and a base to form the compound of Formula Ig; wherein:

X is a tosylate group, a triflate group, iodo, chloro, or bromo; and

R^a and R^b are each independently H or C_{1-6} alkyl; or

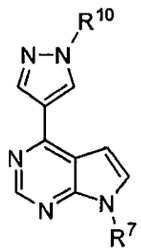
R^a and R^b, together with the oxygen atoms to which they are attached and the boron atom, form a 5- to 6-membered heterocyclic ring, which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 C_{1-4} alkyl groups.

Step (vii) is a Suzuki coupling reaction, which can be initiated using a number of palladium(0) and palladium(II) catalysts and performed under conditions known in the art

tetramethyl guanidine, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane, tert-butyl ammonium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, tripotassium phosphate, sodium silicate, calcium oxide, triethylamine, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, potassium hydrogen phosphate, triphenyl phosphine, triethyl phosphine, potassium acetate, or potassium acrylate. In some embodiments, the Michael addition catalyst is 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU). In some embodiments, a stoichiometric or a catalytical amount of base is used to facilitate the Michael addition reaction.

In some embodiments, the reaction is conducted in an organic solvent, such as acetonitrile or dimethylacetamide, at room temperature for two to six hours. Under the optimized reaction conditions, the desired Michael adduct, the compound of Formula Ia, may be obtained in high yield and purity.

In step (vi) of Scheme 2, the compound of Formula Ig is formed by a method comprising treating a compound of Formula Ig:



Ig

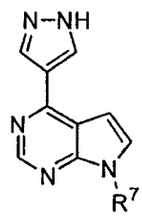
to remove the R^{10} group thereby forming the compound of Formula Ib; wherein R^{10} is a protecting group.

Appropriate R^{10} protecting groups include, but are not limited to the protecting groups for amines delineated in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. R^{10} is a protecting group which can be selectively removed under conditions which do not displace the R^7 protecting group. In some embodiments, the R^{10} is a protecting group which can be removed under acidic conditions at room temperature, at a temperature from about 15 °C to about 40 °C, or at a temperature from about 15 °C to about 30 °C. In some embodiments, R^{10} is a group which is deprotected under room temperature acidic conditions. In some embodiments, R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl, tri(C_{1-6} alkyl)silyl (e.g., t-butyldimethylsilyl or triisopropylsilyl), p-

conditions at room temperature, at a temperature from about 15 °C to about 40 °C, or at a temperature from about 15 °C to about 30 °C. In some embodiments, R^9 is C_{1-6} alkoxycarbonyl. In some embodiments, R^9 is tert-butoxycarbonyl. As used herein, "alkoxycarbonyl" refers to a group of formula -C(=O)O-alkyl.

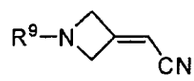
Treatment of the compound of Formula Ie to remove the R^9 group can be accomplished by methods known in the art for the removal of particular protecting groups for amines, such as those in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. Appropriate treatment conditions do not displace the R^7 protecting group. In some embodiments, the treating comprises subjecting the compound of Formula Ie to acidic conditions at room temperature, at a temperature from about 15 °C to about 40 °C, or at a temperature from about 15 °C to about 30 °C. In some embodiments, the treating of the compound of Formula Ie comprises treating with hydrochloric acid in 1,4-dioxane.

In step (v) of Scheme 1, the compound of Formula Ia ie is formed by a method comprising reacting a compound of Formula Ib:



Ib

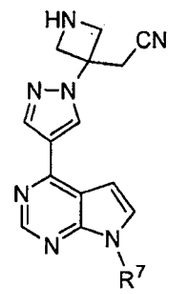
with a compound of Formula If:



If

to form the compound of Formula Ie.

Step (v) of Scheme 1 is a Michael addition reaction between the compound of Formula Ib and the compound of Formula If. The Michael addition may be promoted by a Michael addition catalyst, such as base. In some embodiments, the Michael addition catalyst is a tetraalkylammonium halide, tetraalkylammonium hydroxide, guanidine, amidine, hydroxide, alkoxide, silicate, alkali metal phosphate, oxide, tertiary amine, alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydrogen phosphate, phosphine, or alkali metal salt of a carboxylic acid. In some embodiments, the Michael addition catalyst is



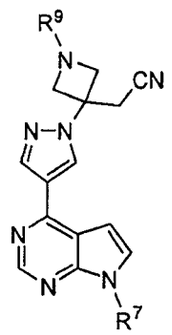
Id

with a compound of formula R^8-L-R^1 to form the compound of Formula Ia; wherein R^8 is a leaving group.

In some embodiments, R^8 is any good leaving group known in the art. In some embodiments, R^8 is halogen or C_{1-4} alkoxy. In some embodiments, R^8 is chloro.

In some embodiments, the reacting of the compound of Formula Id with the compound of formula R^8-L-R^1 is performed in the presence of a base. In some embodiments, the base is a tertiary amine, such as triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, and the like. In some embodiments, the base is diisopropylethylamine.

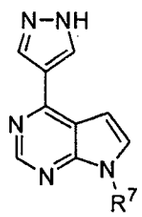
In step (iv) of Scheme 1, the compound of Formula Id is formed by a method comprising treating a compound of Formula Ie:



Ie

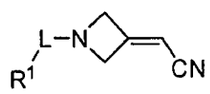
to remove the R^9 group thereby forming the compound of Formula Id; wherein R^9 is a protecting group.

Appropriate R^9 protecting groups include, but are not limited to the protecting groups for amines delineated in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. R^9 is a protecting group which can be selectively removed under conditions which do not displace the R^7 protecting group. In some embodiments, the R^9 is a protecting group which can be removed under acidic



Ib

with a compound of Formula Ic:



Ic

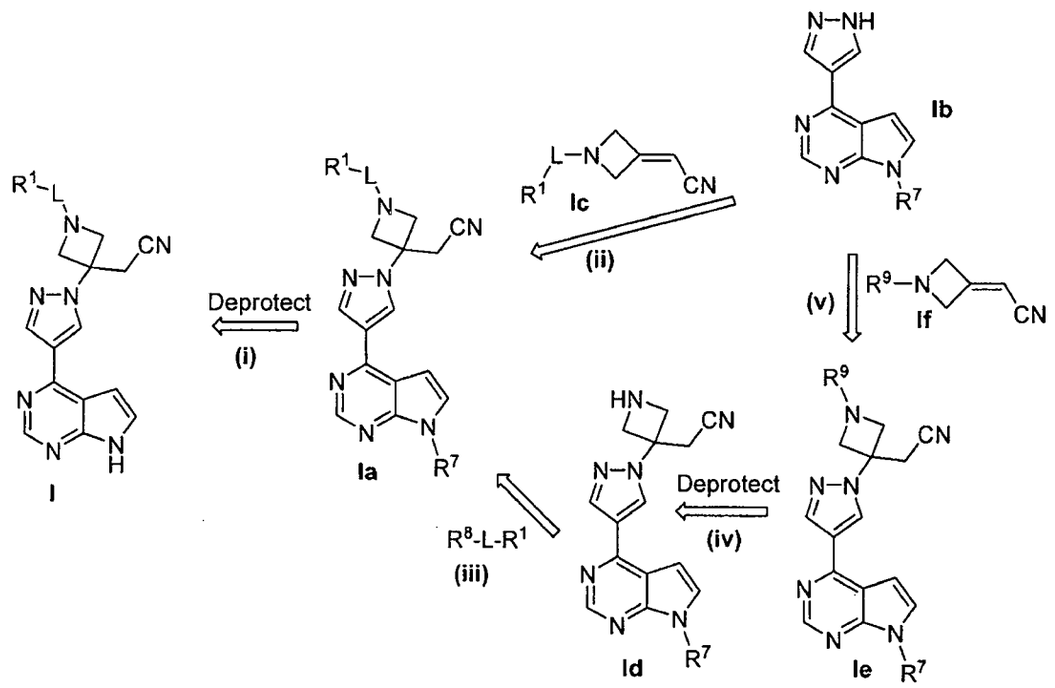
to form the compound of Formula Ia.

Step (ii) of Scheme 1 is a Michael addition reaction between the compound of Formula Ib and the compound of Formula Ic. The Michael addition may be promoted by a Michael addition catalyst, such as base. In some embodiments, the Michael addition catalyst is a tetraalkylammonium halide, tetraalkylammonium hydroxide, guanidine, amidine, hydroxide, alkoxide, silicate, alkali metal phosphate, oxide, tertiary amine, alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydrogen phosphate, phosphine, or alkali metal salt of a carboxylic acid. In some embodiments, the Michael addition catalyst is tetramethyl guanidine, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane, tert-butyl ammonium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, tripotassium phosphate, sodium silicate, calcium oxide, triethylamine, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, potassium hydrogen phosphate, triphenyl phosphine, triethyl phosphine, potassium acetate, or potassium acrylate. In some embodiments, the Michael addition catalyst is 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU). In some embodiments, a stoichiometric or a catalytical amount of base is used to facilitate the Michael addition reaction.

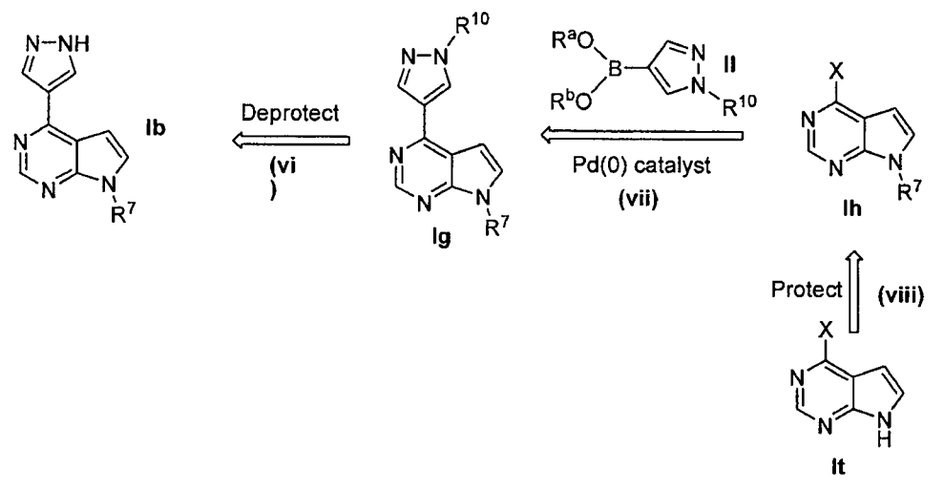
In some embodiments, the reaction is conducted in an organic solvent, such as acetonitrile or dimethylacetamide, at room temperature for two to six hours. Under the optimized reaction conditions, the desired Michael adduct, the compound of Formula Ia, may be obtained in high yield and purity.

Alternatively, the compound of Formula Ia can be formed by the process shown in step (iii) of Scheme 1. Accordingly, the compound of Formula Ia is formed by a method comprising reacting a compound of Formula Id:

Scheme 1



Scheme 2



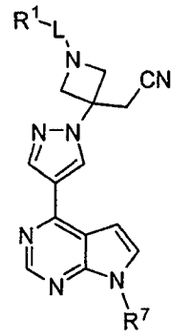
In step (ii), the compound of Formula Ia is formed by a method comprising reacting a compound of Formula Ib:

trichloroethoxycarbonyl (TcBOC), vinyl, 2-chloroethyl, 2-phenylsulfonylethyl, allyl, benzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, diphenyl-4-pyridylmethyl, N',N'-dimethylhydrazinyl, methoxymethyl, t-butoxymethyl (Bum), benzyloxymethyl (BOM), or 2-tetrahydropyranyl (THP). In some embodiments, R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM). In some embodiments, R^7 is N-pivaloyloxymethyl (POM).

Treatment of the compound of Formula Ia to remove the R^7 group can be accomplished by methods known in the art for the removal of particular protecting groups for amines, such as those in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. For example, in some embodiments, the R^7 group is removed by treating with fluoride ion (e.g., treating with tetrabutylammonium fluoride), hydrochloric acid, pyridinium p-toluenesulfonic acid (PPTS), or a Lewis acid (e.g., lithium tetrafluoroborate)). In some embodiments, the treating comprises treating with lithium tetrafluoroborate, followed by treating with ammonium hydroxide (e.g., when R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl). In some embodiments, the treating comprises treating with base (e.g., R^7 is N-pivaloyloxymethyl). In some embodiments, the base is an alkali metal hydroxide. In some embodiments, the base is sodium hydroxide. In some embodiments, the treating comprises treating with sodium hydroxide or ammonia in a solvent such as methanol or water.

In some embodiments, to deprotect the SEM-protection group, a mild, two stage protocol is employed. The SEM-protected substrate of Formula Ia is treated with lithium tetrafluoroborate ($LiBF_4$) or trifluoroborate etherate in aqueous acetonitrile at ambient or elevated temperature (in some embodiments, at about 80 °C) for ten to twenty hours. The resulting corresponding hydroxymethyl intermediate is then subsequently treated with aqueous ammonium hydroxide (NH_4OH) at room temperature to provide the compound of Formula I.

In some embodiments, for the POM-deprotection, an aqueous sodium hydroxide (NaOH) or lithium hydroxide (LiOH) solution is used. Thus, a suspension of the POM-protected compound of Formula Ia, is treated with a 1 N aqueous sodium hydroxide solution at room temperature for two to three hours. The desired product of Formula I can be obtained after the typical acid-base work-up.



Ia

to remove the R^7 moiety; wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein the alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl;

R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl; and

R^7 is a protecting group;

wherein when L is SO_2, R^1 is other than OR^4.

Appropriate R^7 protecting groups include, but are not limited to the protecting groups for amines delineated in Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (and, in particular, pages 872-887) (2007), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the protecting group for the R^7 group is one which is stable to conditions for removing the R^{10} protecting group in step (vi) of Scheme 2. In some embodiments, the protecting group for the R^7 group is one which is stable to conditions for removing the R^9 protecting group in step (iv) of Scheme 1. In some embodiments, R^7 is a group which is resistant to room temperature acidic conditions. In some embodiments, the R^7 is a group which is not removed in 1 to 5 N hydrochloric acid at room temperature, at a temperature from about 10 °C to about 40 °C, at a temperature from about 15 °C to about 40 °C, or at a temperature from about 15 °C to about 30 °C. In some embodiments, R^7 is benzyloxycarbonyl (Cbz), 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc), 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl (Teoc), 2-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)ethoxycarbonyl (Tsc), t-butoxycarbonyl (BOC), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), 2-adamantylcarbonyl (2-Adoc), 2,4-dimethylpent-3-yloxycarbonyl (Doc), cyclohexyloxycarbonyl (Hoc), 1,1-dimethyl-2,2,2-

conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile (ACN) are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Synthesis

Compounds of the invention, including salts thereof, can be prepared using known organic synthesis techniques and can be synthesized according to any of numerous possible synthetic routes.

The reactions for preparing compounds of the invention can be carried out in suitable solvents which can be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable solvents can be substantially non-reactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or products at the temperatures at which the reactions are carried out, *e.g.*, temperatures which can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected by the skilled artisan.

Preparation of compounds of the invention can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection, and the selection of appropriate protecting groups, can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety.

Reactions can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^{1}H or ^{13}C), infrared spectroscopy, spectrophotometry (*e.g.*, UV-visible), mass spectrometry, or by chromatographic methods such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography (TLC).

The present invention provides a method of forming a compound of Formula I as shown below in Schemes 1, 2, and 3. Accordingly, in step (i) of Scheme 1, the compound of Formula I is prepared by a method comprising treating a compound of Formula Ia:

All compounds, and pharmaceuticaly acceptable salts thereof, can be found together with other substances such as water and solvents (e.g. hydrates and solvates) or can be isolated.

Compounds of the invention can also include all isotopes of atoms occurring in the intermediates or final compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. For example, isotopes of hydrogen include tritium and deuterium.

In some embodiments, the compounds of the invention, and salts thereof, are substantially isolated. By "substantially isolated" is meant that the compound is at least partially or substantially separated from the environment in which it was formed or detected. Partial separation can include, for example, a composition enriched in the compound of the invention. Substantial separation can include compositions containing at least about 50%, at least about 60%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 97%, or at least about 99% by weight of the compound of the invention, or salt thereof. Methods for isolating compounds and their salts are routine in the art.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The expressions, "ambient temperature" and "room temperature," as used herein, are understood in the art, and refer generally to a temperature, *e.g.* a reaction temperature, that is about the temperature of the room in which the reaction is carried out, for example, a temperature from about 20 °C to about 30 °C.

The present invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the compounds described herein. As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refers to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by converting an existing acid or base moiety to its salt form. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts of the present invention include the conventional non-toxic salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by

invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. Where a compound capable of stereoisomerism or geometric isomerism is designated in its structure or name without reference to specific R/S or cis/trans configurations, it is intended that all such isomers are contemplated.

Resolution of racemic mixtures of compounds can be carried out by any of numerous methods known in the art. An example method includes fractional recrystallizaion using a chiral resolving acid which is an optically active, salt-forming organic acid. Suitable resolving agents for fractional recrystallization methods are, for example, optically active acids, such as the D and L forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid, dibenzoyltartaric acid, mandelic acid, malic acid, lactic acid or the various optically active camphorsulfonic acids such as β-camphorsulfonic acid. Other resolving agents suitable for fractional crystallization methods include stereoisomerically pure forms of α-methylbenzylamine (*e.g.*, *S* and *R* forms, or diastereomerically pure forms), 2-phenylglycinol, norephedrine, ephedrine, N-methylephedrine, cyclohexylethylamine, 1,2-diaminocyclohexane, and the like.

Resolution of racemic mixtures can also be carried out by elution on a column packed with an optically active resolving agent (*e.g.*, dinitrobenzoylphenylglycine). Suitable elution solvent composition can be determined by one skilled in the art.

Compounds of the invention also include tautomeric forms. Tautomeric forms result from the swapping of a single bond with an adjacent double bond together with the concomitant migration of a proton. Tautomeric forms include prototropic tautomers which are isomeric protonation states having the same empirical formula and total charge. Example prototropic tautomers include ketone – enol pairs, amide - imidic acid pairs, lactam – lactim pairs, amide - imidic acid pairs, enamine – imine pairs, and annular forms where a proton can occupy two or more positions of a heterocyclic system, for example, 1H- and 3H-imidazole, 1H-, 2H- and 4H- 1,2,4-triazole, 1H- and 2H- isoindole, and 1H- and 2H-pyrazole. Tautomeric forms can be in equilibrium or sterically locked into one form by appropriate substitution.

Compounds of the invention further include hydrates and solvates, as well as anhydrous and non-solvated forms.

The term, "compound," as used herein is meant to include all stereoisomers, geometric iosomers, tautomers, and isotopes of the structures depicted.

groups also include cycloalkylidenes. Example cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, adamantyl, and the like. In some embodiments, the cycloalkyl group is cyclopropyl. Also included in the definition of cycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings fused (i.e., having a bond in common with) to the cycloalkyl ring, for example, benzo or thienyl derivatives of cyclopentane, cyclopentene, cyclohexane, and the like. A cycloalkyl group containing a fused aromatic ring can be attached through any ring-forming atom including a ring-forming atom of the fused aromatic ring.

As used herein, "heteroaryl" refers to an aromatic heterocycle having at least one heteroatom ring member such as sulfur, oxygen, or nitrogen. Heteroaryl groups include monocyclic and polycyclic (*e.g.*, having 2, 3 or 4 fused rings) systems. Examples of heteroaryl groups include without limitation, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, and the like. In some embodiments, the heteroaryl is pyridinyl. In some embodiments, the heteroaryl is thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, or isoxazolyl. In some embodiments, the heteroaryl is indolyl. In some embodiments, any ring-forming N in a heteroaryl moiety can be substituted by oxo. In some embodiments, the heteroaryl group has from 1 to about 20 carbon atoms, and in further embodiments from about 3 to about 20 carbon atoms. In some embodiments, the heteroaryl group contains 3 to about 14, 4 to about 14, 3 to about 7, or 5 to 6 ring-forming atoms. In some embodiments, the heteroaryl group has 1 to about 4, 1 to about 3, or 1 to 2 heteroatoms.

As used herein, "benzyloxy" refers to –O-benzyl.

As used herein, "dialkylaminosulfonyl" refers to $-SO_2$-N(alkyl)$_2$.

The compounds described herein can be asymmetric (*e.g.*, having one or more stereocenters). All stereoisomers, such as enantiomers and diastereomers, are intended unless otherwise indicated. Compounds of the present invention that contain asymmetrically substituted carbon atoms can be isolated in optically active or racemic forms. Methods on how to prepare optically active forms from optically active starting materials are known in the art, such as by resolution of racemic mixtures or by stereoselective synthesis. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present

In some embodiments, L is CO.

In some embodiments, R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, 2-methylprop-1-yl, 1-methylprop-1-yl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 F.

In some embodiments, R^1 is C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is ethyl.

In some embodiments, R^1 is C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is phenyl optionally substituted with F, methyl, or CN.

In some embodiments, R^1 is 5-membered heteroaryl selected from thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, and isoxazolyl, each optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is pyridinyl.

In some embodiments, R^1 is NR^2R^3 or OR^4.

In some embodiments, L is SO_2 and R^1 is C_{1-6} alkyl.

At various places in the present specification, substituents of compounds of the invention are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the invention include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C_{1-6} alkyl" is specifically intended to individually disclose methyl, ethyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, and C_6 alkyl.

It is further appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, can also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, can also be provided separately or in any suitable subcombination.

As used herein, the term "alkyl" is meant to refer to a saturated hydrocarbon group which is straight-chained or branched. Example alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (*e.g.*, n-propyl and isopropyl), butyl (*e.g.*, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl), pentyl (*e.g.*, n-pentyl, isopentyl, sec-pentyl, neopentyl), and the like. An alkyl group can contain from 1 to about 20, from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3 carbon atoms. A linking alkyl group is referred to herein as "alkylene."

As used herein, "cycloalkyl" refers to non-aromatic cyclic hydrocarbons including cyclized alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. Cycloalkyl groups can include mono- or polycyclic (*e.g.*, having 2, 3 or 4 fused rings) groups and spirocycles. Ring-forming carbon atoms of a cycloalkyl group can be optionally substituted by oxo or sulfido. Cycloalkyl

R^5 and R^6 are independently selected from H, F, CN, OH, C_{1-4} alkyl, benzyloxy, C_{2-8} dialkylaminosulfonyl, and 5-membered heteroaryl, wherein said alkyl is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents selected from F, OH, CN, and C_{1-4} alkoxy, and wherein said 5-membered heteroaryl is optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

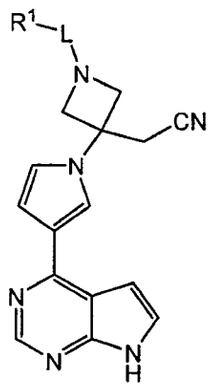
In some embodiments, when one of R^5 and R^6 is OH, then the other of R^5 and R^6 is other than CN or F.

In some embodiments, one of R^5 and R^6 is H and the other is selected from H, F, CN, OH, C_{1-4} alkyl, benzyloxy, C_{2-8} dialkylaminosulfonyl, and 5-membered heteroaryl, wherein said alkyl is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents selected from F, OH, CN, and C_{1-4} alkoxy, and wherein said 5-membered heteroaryl is optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

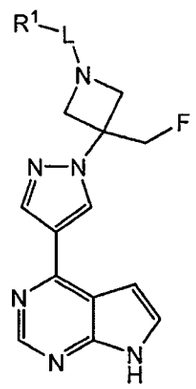
In some embodiments, R^5 and R^6 are independently selected from H, F, CN, OH, and methyl.

In some embodiments, R^5 and R^6 are independently selected from H and CN.

The present invention further provides a compound of Formula III or IV:



III



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl; and

R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl;

wherein when L is SO_2, R^1 is other than OR^4.

In some embodiments, L is SO_2.

In some embodiments, when L is SO_2, then R^1 is other than OR^4.

In some embodiments, when L is SO_2, then R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, or NR^2R^3, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F and C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, when L is CO, then R^1 is C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from CN and C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, L is SO_2.

In some embodiments, L is CO.

In some embodiments, R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, 2-methylprop-1-yl, 1-methylprop-1-yl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 F.

In some embodiments, R^1 is C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is ethyl.

In some embodiments, R^1 is C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is phenyl optionally substituted with F, methyl, or CN.

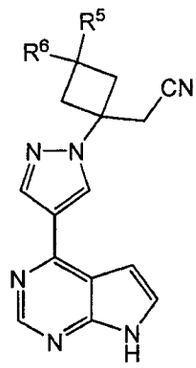
In some embodiments, R^1 is 5-membered heteroaryl selected from thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, and isoxazolyl, each optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

In some embodiments, R^1 is pyridinyl.

In some embodiments, R^1 is NR^2R^3 or OR^4.

In some embodiments, L is SO_2 and R^1 is C_{1-6} alkyl.

The present invention further provides compounds of Formula II:



II

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, II, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods of treating any of the various JAK-associated diseases and disorders named herein by administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt of the same.

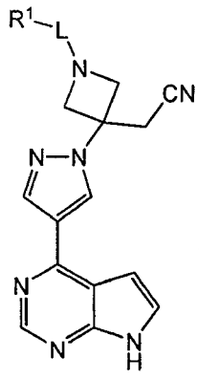
The present invention further provides compounds of Formulas I, II, III, and IV, or pharmaceutically acceptable salts thereof, for use in therapy.

The present invention further provides use of the compounds of Formulas I, II, III, and IV, or pharmaceutically acceptable salts thereof, for the production of a medicament for use in therapy.

The present invention further provides methods for the preparation of the compounds of Formulas I, II, III, and IV.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides, *inter alia*, JAK inhibitors of Formula I:



I

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl; and

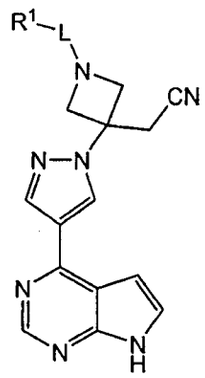
R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl.

diseases, and human cancers, to name a few. Inhibition of the JAK kinases is also envisioned to have therapeutic benefits in patients suffering from skin immune disorders such as psoriasis, and skin sensitization. Accordingly, inhibitors of Janus kinases or related kinases are widely sought and several publications report effective classes of compounds. For example, certain JAK inhibitors, including pyrrolopyridine and pyrrolopyrimidines, are reported in U.S. Ser. No. 11/637,545, filed December 12, 2006.

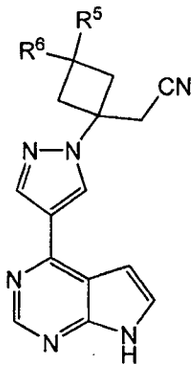
Thus, new or improved agents which inhibit kinases such as Janus kinases are continually needed for developing new and more effective pharmaceuticals to treat cancer and other diseases. The compounds and processes described herein are directed toward these needs and other ends.

SUMMARY OF THE INVENTION

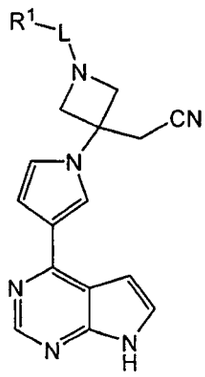
The present invention provides, *inter alia*, JAK inhibitors of Formulas I, II, III, and IV:



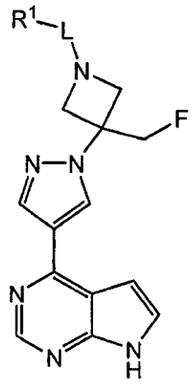
I



II



III



IV

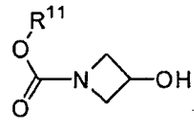
or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein constituent members are defined below.

with a Wittig-type reagent containing a cyanomethyl or cyanomethyl ylide group to form the compound of Formula Im.

As used herein, the term "Wittig-type reagent" refers to reagents used in the Wittig reaction, the Wadsworth-Emmons reaction, and the Horner-Wittig reaction as described in the art (see e.g., Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers:New York, pages 111-119 (2001); and March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3rd ed., John Wiley & Sons:New York, pages 845-855 (1985), each of which is incorporated herein by references in its entirety). Exemplative Wittig-type reagents containing a cyanomethyl or cyanomethyl ylide group include, but are not limited to, compounds of general formula $(R'O)_2P(=O)$-L-R^1, $R"_3P(+)$-L(-)-R^1, $R"_2P(=O)$-L-R^1, and $(R'N)_2P(=O)$-L-R^1, wherein R' is C_{1-6} alkoxy or optionally substituted phenyl; R" is optionally substituted phenyl; L is -CH_2- or -CH-; and R^1 is cyano. In some embodiments, the Wittig-type reagent is diethyl cyanomethyl phosphate. In some embodiments, the reacting of the compound of Formula In with the Wittig-type reagent in the presence of a base. In some embodiments, the base is a strong base. In some embodiments, the base is potassium t-butoxide, sodium t-butoxide, sodium hydride, sodium ethoxide, sodium hydroxide, potassium carbonate, or sodium carbonate. In some embodiments, the base is an alkali metal alkoxide. In some embodiments, the base is an alkali metal t-butoxide. In some embodiments, the base is potassium t-butoxide. In some embodiments, the olefination of the azetidine ketone of Formula In with a Wittig reagent is conducted in an organic solvent, such as THF, under the influence a base, such as potassium *tert*-butoxide, at a temperature from about 0 to about 5 °C.

The azetidinones of Formula In can be prepared by a modified procedure reported by Gaertner (*J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2972) (see e.g., steps (xii) to (xiv)). In one embodiment, the "one-part" formation of the corresponding carbamate protected azetidinols of Formula Io from the compounds of Formula Ip under the catalytic hydrogenolysis conditions in the presence an electrophile, such as di-*tert*-butyl dicarbonate, simplifies the process to prepare the protected azetidinols compared to other modified procedures (Zhengming, Chen et al, WO 00/63168). TEMPO-catalyzed oxidation of the protected azetidinols of Formula Io to the corresponding ketones of Formula In provides almost quantitative yield under the mild reaction conditions. As the di-funtionalized compounds, *N*-protected azetidinones of Formula Io are very useful synthetic intermediates for the preparation of complex organic molecules.

Accordingly, in step (xii) of Scheme 3, the compound of Formula In is formed by a method comprising treating a compound of Formula Io:

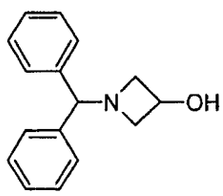


Io

with an oxidizing agent component to form the compound of Formula In.

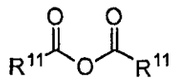
As used herein, the term "oxidizing agent component" refers to one or more oxidizing agents known in the art for oxidizing a secondary alcohol to a ketone (see, e.g., Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers:New York, pages 747-757), which is incorporated herein by references in its entirety). In some embodiments, the oxidizing agent component comprises a transition-metal oxidant, including, but not limited to, a chromium (VI) reagent (e.g., a Collins reagent, pyridinium dichromate (PDC), or pyridinium chlorochromate (PCC)), potassium permanganate, manganese(IV) dioxide, a ruthenium (II) reagent (e.g., $RuCl_2$(p-cymene)$_2$), ruthenium tetraoxide, or a combination of a manganese(IV) dioxide, a ruthenium (II) reagent and benzoquinone; DMSO and an electrophilic reagent such as a carbodiimide reagent (e.g., dicyclohexylcarbodiimide), acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, oxalyl chloride, or sulfur trioxide; dimethyl sulfide and N-chlorosuccinimide; DMSO and chlorine; or a Dess-Martin reagent. In some embodiments, the oxidizing agent component comprises 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) and a stoichiometric oxidant (e.g., sodium hypochlorite or N-chlorosuccinimide (NCS)). In some embodiments, the oxidizing agent component comprises TEMPO and sodium hypochlorite.

In step (xiii) of Scheme 3, the compound of Formula Io is formed by a method comprising reacting a compound of Formula Ip:



Ip

with a compound of Formula Iq:



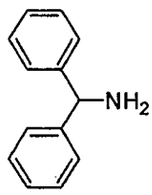
Iq

under catalytic hydrogenation conditions to form the compound of Formula Io.

In some embodiments, the catalytic hydrogenation conditions comprises hydrogen gas and a palladium on carbon catalyst.

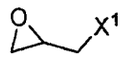
In step (xiv) of Scheme 3, the compound of Formula Ip is prepared by a method comprising the steps of:

(a) reacting a compound of Formula Ir:



Ir

with a compound of Formula Is:



Is

to form the halide salt of the compound of Formula Ip; and

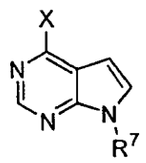
(b) treating the salt of the compound of Formula Ip with a base to form the compound of Formula Ip;

wherein X^1 is halogen.

In some embodiments, X^1 is chloro.

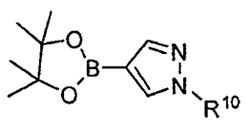
The present invention further provides a method of forming a compound of Formula I comprising:

(a) reacting a compound of Formula Ih:

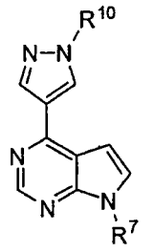


Ih

with a compound of formula:

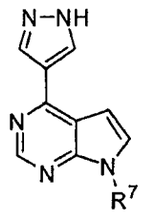


in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and an alkali metal carbonate or alkali metal hydrogen carbonate base to form a compound of Formula Ig:



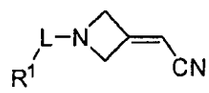
Ig ;

(b) treating the compound of Formula Ig to remove the R^{10} group to form a compound of Formula Ib:



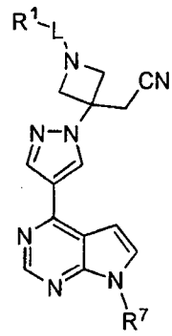
Ib ;

(c) reacting the compound of Formula Ib with a compound of Formula Ic:



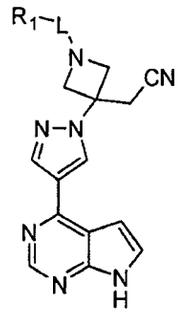
Ic

in the presence of a catalytic or stoichiometric amount of 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene to form the compound of Formula Ia:



Ia;

(d) treating the compound of Formula Ia to remove the R^7 moiety to form a compound of Formula I:



I

wherein:

L is SO_2;

R^1 is C_{1-6} alkyl;

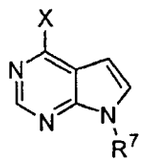
R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxyethyl or 2-pivaloyloxymethyl;

R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl; and

X is chloro.

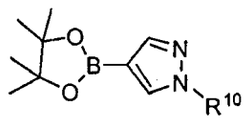
The present invention further provides a method of forming a compound of Formula I comprising:

(a) reacting a compound of Formula Ih:

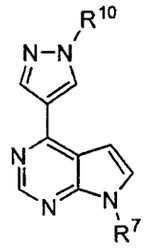


Ih

with a compound of formula:

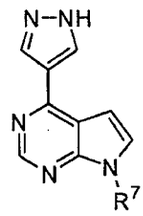


in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and an alkali metal carbonate base to form a compound of Formula Ig:



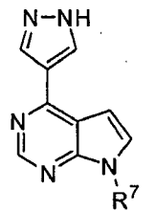
Ig ;

(b) treating the compound of Formula Ig to remove the R^{10} group to form a compound of Formula Ib:



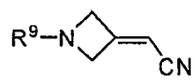
Ib ;

(c) reacting a compound of Formula Ib:



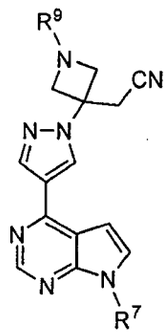
Ib

with a compound of Formula If:



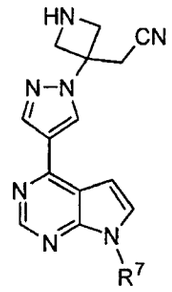
If

in the presence of a catalytic or stoichiometric amount of 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene to form a compound of Formula Ie:



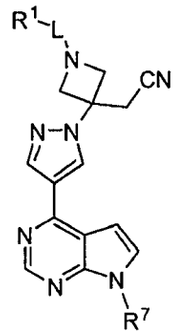
Ie ;

(d) treating the compound of Formula Ie to remove the R^9 group thereby forming a compound of Formula Id:



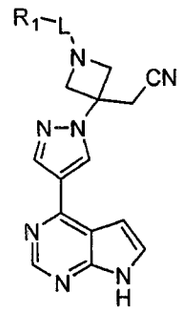
Id

(e) reacting the compound of Formula Id with a compound of formula R^8-L-R^1 to form a compound of Formula Ia:



Ia ;

(f) treating the compound of Formula Ia to remove the R^7 moiety to form a compound of Formula I:



I

wherein:

L is SO_2;

R^1 is C_{1-6} alkyl;

R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxyethyl or 2-pivaloyloxymethyl;

R^8 is chloro;

R^9 is tert-butoxycarbonyl;

R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl; and

X is chloro.

The methods may be used to produce any of the compounds described in the embodiments herein, or combinations thereof, or any of the compounds of the examples. The present invention provides any combination of the individual methods for forming compounds of Formula I, compounds of Formula Ia, etc. The present invention further provides any of the intermediates above, or salts thereof.

In some embodiments, the compound of Formula I produced by the methods, or combination thereof, is {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile. The present invention further provides each of the corresponding intermediates of Formula Ia, Ib, Ic, etc., for producing {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile.

In some embodiments, the methods further comprise reacting the compound of Formula I with phosphoric acid to form the phosphate salt. The phosphoric acid salt of the compound of Formula I may be produced by treating a solution of the corresponding free base in an organic solvent, such as ethanol (EtOH), with a solution of phosphoric acid in an organic solvent, such as ethanol, at room temperature or at an elevated temperature (e.g., from about 60 to about 70 °C). The produced crude phosphate salt may then be further purified by recrystallization or re-slurry in an organic solvent or a mixed organic solvent system.

In some embodiments, the compound produced by the method is {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile phosphoric acid salt.

In some embodiments, the compounds of Formulas I, II, III, and IV can be prepared according to the synthetic procedures described below in the Example section.

Methods

Compounds of the invention can modulate activity of one or more Janus kinases (JAKs). The term "modulate" is meant to refer to an ability to increase or decrease the activity of one or more members of the JAK family of kinases. Accordingly, compounds of the invention can be used in methods of modulating a JAK by contacting the JAK with any one or more of the compounds or compositions described herein. In some embodiments, compounds of the present invention can act as inhibitors of one or more JAKs. In further

embodiments, the compounds of the invention can be used to modulate activity of a JAK in an individual in need of modulation of the receptor by administering a modulating amount of a compound of Formula I, II, III, or IV.

JAKs to which the present compounds bind and/or modulate include any member of the JAK family. In some embodiments, the JAK is JAK1, JAK2, JAK3 or TYK2. In some embodiments, the JAK is JAK1 or JAK2. In some embodiments, the JAK is JAK2. In some embodiments, the JAK is JAK3.

Another aspect of the present invention pertains to methods of treating a JAK-associated disease or disorder in an individual (*e.g.*, patient) by administering to the individual in need of such treatment a therapeutically effective amount or dose of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition thereof. A JAK-associated disease can include any disease, disorder or condition that is directly or indirectly linked to expression or activity of the JAK, including overexpression and/or abnormal activity levels. A JAK-associated disease can also include any disease, disorder or condition that can be prevented, ameliorated, or cured by modulating JAK activity.

Examples of JAK-associated diseases include diseases involving the immune system including, for example, organ transplant rejection (*e.g.*, allograft rejection and graft versus host disease).

Further examples of JAK-associated diseases include autoimmune diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, psoriatic arthritis, type I diabetes, lupus, psoriasis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, myasthenia gravis, immunoglobulin nephropathies, autoimmune thyroid disorders, and the like. In some embodiments, the autoimmune disease is an autoimmune bullous skin disorder such as pemphigus vulgaris (PV) or bullous pemphigoid (BP).

Further examples of JAK-associated diseases include allergic conditions such as asthma, food allergies, atopic dermatitis and rhinitis. Further examples of JAK-associated diseases include viral diseases such as Epstein Barr Virus (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, Varicella-Zoster Virus (VZV) and Human Papilloma Virus (HPV).

Further examples of JAK-associated diseases or conditions include skin disorders such as psoriasis (for example, psoriasis vulgaris), atopic dermatitis, skin rash, skin irritation, skin sensitization (*e.g.*, contact dermatitis or allergic contact dermatitis). For example, certain substances including some pharmaceuticals when topically applied can cause skin sensitization. In some embodiments, co-administration or sequential administration of at least one JAK inhibitor of the invention together with the agent causing unwanted

sensitization can be helpful in treating such unwanted sensitization or dermatitis. In some embodiments, the skin disorder is treated by topical administration of at least one JAK inhibitor of the invention.

In further embodiments, the JAK-associated disease is cancer including those characterized by solid tumors (*e.g.*, prostate cancer, renal cancer, hepatic cancer, pancreatic cancer, gastric cancer, breast cancer, lung cancer, cancers of the head and neck, thyroid cancer, glioblastoma, Kaposi's sarcoma, Castleman's disease, melanoma etc.), hematological cancers (*e.g.*, lymphoma, leukemia such as acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia (AML) or multiple myeloma), and skin cancer such as cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) and cutaneous B-cell lymphoma. Example cutaneous T-cell lymphomas include Sezary syndrome and mycosis fungoides.

JAK-associated diseases can further include those characterized by expression of a mutant JAK2 such as those having at least one mutation in the pseudo-kinase domain (*e.g.*, JAK2V617F).

JAK-associated diseases can further include myeloproliferative disorders (MPDs) such as polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), hypereosinophilic syndrome (HES), systemic mast cell disease (SMCD), and the like. In some embodiments, the myeloproliferative disorder is primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (Post-PV/ET MF).

Further JAK-associated diseases include inflammation and inflammatory diseases. Example inflammatory diseases include inflammatory diseases of the eye (*e.g.*, iritis, uveitis, scleritis, conjunctivitis, or related disease), inflammatory diseases of the respiratory tract (*e.g.*, the upper respiratory tract including the nose and sinuses such as rhinitis or sinusitis or the lower respiratory tract including bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, and the like), inflammatory myopathy such as myocarditis, and other inflammatory diseases.

The JAK inhibitors described herein can further be used to treat ischemia reperfusion injuries or a disease or condition related to an inflammatory ischemic event such as stroke or cardiac arrest. The JAK inhibitors described herein can further be used to treat anorexia, cachexia, or fatigue such as that resulting from or associated with cancer. The JAK inhibitors described herein can further be used to treat restenosis, sclerodermitis, or fibrosis. The JAK inhibitors described herein can further be used to treat conditions associated with hypoxia or astrogliosis such as, for example, diabetic retinopathy, cancer, or neurodegeneration. See,

e.g., Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 and Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. The JAK inhibitors described herein can be used to treat Alzheimer's disease.

The JAK inhibitors described herein can further be used to treat other inflammatory diseases such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and septic shock.

The JAK inhibitors described herein can further be used to treat gout and increased prostate size due to, e.g., benign prostatic hypertophy or benign prostatic hyperplasia.

The JAK inhibitors described herein, as well as other JAK inhibitors capable of influencing IL-6/STAT3 signalling, can further be used to treat inflammation-associated proliferative diseases. Inflammation has been shown to be linked to the development of certain types of cancers. For example, patients suffering from inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis have been shown to have a much higher risk of developing colorectal cancer. These types of inflammation-linked cancers have been termed colitis-associated cancer (CAC). Several studies have shown that the IL-6/STAT3 signaling is involved in promoting CAC. For example, mice deficient in STAT3 intestinal epithelial cells had decreased tumor size and incidence in an animal model of CAC. Bromberg, et al., "Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link", *Cancer Cell*, 15:79-80 (2009). Similar results were obtained with IL-6 deficient mice, which developed fewer and smaller adenomas than wild-type mice. Grivennikov, et al., "IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and the development of colitis-associated cancer", *Cancer Cell*, 15:103-111 (2009). See also, Bollrath, et al., "gp130-Mediated STAT3 activation in enterocytes regulatres cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis", *Cancer Cell*, 15:91-102 (2009); and Kortylewski, et al., "Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment", *Cancer Cell*, 15:114-123 (2009).

Accordingly, in some embodiments, JAK inhibitors of the invention and those which influence IL-6/STAT3 signaling, can be used to treat inflammation-associated cancers. In some embodiments, the cancer is associated with inflammatory bowel disease. In some embodiments, the inflammatory bowel disease is ulcerative colitis. In some embodiments, the inflammatory bowel disease is Crohn's disease. In some embodiments, the inflammation-associated cancer is colitis-associated cancer. In some embodiments, the inflammation-associated cancer is colon cancer or colorectal cancer. In some embodiments, the cancer is gastric cancer, gastrointestinal carcinoid tumor, gastrointestinal stromal tumor (GIST), adenocarcinoma, small intestine cancer, or rectal cancer. In addition to the compounds

provided herein, example JAK inhibitors that can be used in the treatment of inflammation-associated cancers include those described in US 2006/0106020; US 2006/0183906; US 2007/0149506; US 2007/0135461; US 2008/0188500; US 2008/0312258; US 2008/0312259; and U.S. Ser. No. 12/270,135.

JAK inhibitors can be tested in animal models for potential efficacy in treating inflammation-associated cancers. For example, CAC can be induced in treated (e.g., with JAK inhibitors) or untreated mice by the method summarized in Grivennikov, et al., "IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and the development of colitis-associated cancer", *Cancer Cell*, 15:103-111 (2009). Progression of the disease can be followed by measuring body weight and monitoring for signs of rectal bleeding and diarrhea. After sacrifice of the animals, portions of the distal colon are removed for analysis.

In some embodiments, the JAK inhibitors described herein can further be used to treat a dry eye disorder. As used herein, "dry eye disorder" is intended to encompass the disease states summarized in a recent official report of the Dry Eye Workshop (DEWS), which defined dry eye as "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." Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007, which is incorporated herein by reference in its entirety. Dry eye is also sometimes referred to as keratoconjunctivitis sicca. In some embodiments, the treatment of the dry eye disorder involves ameliorating a particular symptom of dry eye disorder, such as eye discomfort, visual disturbance, tear film instability, tear hyperosmolarity, and inflammation of the ocular surface.

As summarized in the DEWS report, dry eye can be classified into two different classes: aqueous tear-deficient dry eye and evaporative dry eye, which in turn encompass various subclasses. Accordingly, in some embodiments, the dry eye disorder is aqueous tear-deficient dry eye (ADDE). In further embodiments, the dry eye disorder is evaporative dry eye. In further embodiments, the dry eye disorder is selected from any of the subclasses of ADDE or evaporative dry eye disorder, or appropriate combinations thereof. As noted by the author of the DEWS report, however, the various classes and subclasses are not mutually exclusive. Hence, dry eye can occur via different mechanism in different subclasses or a dry eye disease state originating in one subclass can lead to events that cause dry eye by a mechanism in another subclass.

The first class of dry eye, aqueous tear-deficient dry eye (ADDE), is also known as tear deficient dry eye and lacrimal tear deficiency. In ADDE, dry eye is believed to be due to a failure of lacrimal tear secretion. While not wishing to be bound by any theory, it is believed that dryness results from reduced lacrimal tear secretion and volume, causing tear hyperosmolarity. Tear film hyperosmolarity can cause hyperosmolarity of the ocular surface epithelial cells, stimulating inflammatory events involving various kinases and signaling pathways.

Two subclasses of ADDE are Sjogren syndrome dry eye (SSDE), where the lacrimal glands are targeted by an autoimmune process, and non-Sjogren syndrome dry eye (NSSDE) . Accordingly, in some embodiments, the eye disorder is SSDE. In other embodiments, dry eye disorder is non-Sjogren syndrome dry eye. In SSDE, it is believed that activated T-cells can infiltrate the lacrimal glands, causing cell death of acinar and ductular cells and hyposecretion of tears. The effects of locally released cytokines or circulating antibodies can amplify the effects of hyposecretion. The two major forms of SSDE are primary and secondary forms. Primary SS can occur in combination with dry mouth (xerostomia). Secondary SSDE occurs with the symptoms of primary SSDE together with an autoimmune connective disease such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosis, polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, systemic sclerosis, primary bilary sclerosis, or mixed connective tissue disease. Diagnostic criteria for each of these connective diseases is known in the art. Further, primary SSDE may be associated with systemic manifestations of disease which may involve the lungs, kdneys, liver, blood vessels and joints.

In NSSDE, the systemic autoimmune characteristics of Sjogren syndrome dry eye are excluded. Forms of NSSDE include primary lacrimal gland deficiencies (including age-related dry eye, congenital alacrima, and familial dysautonomia), secondary lacrimal deficiencies (including inflammatory infiltration of the lacrimal gland by sarcoid granulomata, lymphomatous cells, and AIDS related T-cells; that associated with graft vs. host disease; and that resulting from lacrimal gland ablation or lacrimal gland denervation), obstruction of the lacrimal gland ducts (including that caused by cicatrizing conjunctivitis including trachoma, cicatricial pemphigoid and mucous membrane pemphigoid, erythema multiforme, and chemical or thermal burns), and reflex hyposecretion (including reflex sensory block, such as that associated with contact lens wear, diabetes mellitus, and neurotrophic keratitis, and reflex motor block, including that associated with VII cranial nerve damage, multiple neuromatosis, and exposure to systemic drugs such as antihistamines,

beta blockers, antispasmodics, diuretics, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and other psychotropic drugs).

The second major class of dry eye disorder is evaporative dry eye, which is caused by excessive water loss from the exposed ocular surface in the presence of normal lacrimal secretory function. Intrinsic causes of evaporative dry eye include Meibomian gland dysfunction (MGD) (including that caused by a reduced number of glands due to congenital deficiency acquired-MGD; MGD associated with dystichiasis, dystichiasis lymphedema syndrome, and metaplasia; hypersecretory MGD associated with Meibomian seborrhea, hypersecretory MGD associated with retinoid therapy, primary and secondary obstructive MGD, focal or diffuse obstructive MGD, simple or cicatricial obstructive MGD, atrophic or inflammatory obstructive MGD; Simple MGD primary or secondary to anterior blepharitis, acne rosacea, seborrhoeic dermatitis, ectrodactyly syndrome, Turner syndrome, systemic toxicity from 13-cis retinoic acid, polychlorinated biphenyls, and epinephrine; and cicatricial MGD primary or secondary to chemical burns, pemphigoid, acne rosacea, erythema multiforms, VKC and AKC), disorders of the lid aperture and lid/globe congruity or dynamic (such as that occurring with craniostenosis, endocrine and other forms of proptosis, myopia, and after plastic surgery on the lids), and low blink rate (including that caused by an extrapyramidal disorder such as Parkinson's disease). Extrinsic causes of evaporative dry eye include ocular surface disorders (including xerophthalmia caused by vitamin A deficiency; and that associated with topical drugs and preservatives such as topical anesthesia and benzalkonium chloride), contact lens wear, ocular surface disease (including allergic eye disease), allergic conjunctivitis (including aseasonal allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, and atopic keratoconjunctivitis), and the use of anti-histamines.

Patients in need of treatment of a dry eye disorder can be identified by a variety of diagnostic methods known in the art, including the diagnostic methods summarized in Bron, et al., "Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)", The Ocular Surface, 5(2), 108-152 (April 2007), which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. These include, but are not limited to: (1) symptom questionnaires (e.g., Begley, et al., "Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye", Cornea, 2002:21:664-70); (2) staining of the ocular surface to check for surface damage (e.g., Rose Bengal or fluorescein staining or other staining method such as those techniques summarized in Barr et al., "Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence

and repeatability of detection", Cornea 1999;18(1):34-46; Lemp, "Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes", CLAO J 1995;21(4):221-31; Nichols, et al., "The repeatability of clinical measurements of dry eye", Cornea 2004;23:272-85; Bron, et al., "Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests", Cornea 2003;22(7):640-50); (3) measurement of tear film break-up time to test for tear film stability (e.g., Abelson, et al., "Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations", Adv Exp Med Biol 2002;506,Part B:1121-1125; Bron AJ, et al., "Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests", Cornea 2003;22:640-50; Cho et al, "Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese", Optom Vis Sci 1993;70(1):30-8; Craig et al. "Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. Ophthalmic Physiol Opt 1995, 15(6):569-74; Eliason, et al., "Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film", Br J Ophthalmol 1990;74:519-22; Farrell et al., "A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test", Acta Ophthalmol (Copenh) 1992; 70(3):357-60; Johnson et al., "The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements", Cornea 2005;24:811-7; Lemp et al., "Corneal desiccation despite normal tear volume", Ann Ophthalmol 1970;284:258-261; Lemp "Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes", CLAO J 1995;21:221-232; Madden et al. Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. Curr Eye Res 1994; 13(4):263-9; Marquardt et al., "Modification of tear film break-up time test for increased reliability" in Holly ed. The Preocular Tear Film inHealth, Disease and Contact Lens Wear. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63; Mengher et al., "Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity", Acta Ophthalmol (Copenh) 1986; 64(4):441-4; Nichols et al., "The repeatability of clinical measurements of dry eye" Cornea 2004;23:272-85; Pflugfelder et al. "Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea 1998; 17(1):38-56; Vitali et al. "The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome." 1992; Ann Rheum Dis 53(10):637-47; Welch et al., "An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time" Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 2485/B324.); (4) the Schirmer test (an estimation of tear flow stimulated reflexly by insertion of a filter paper into the conjunctival sac) (e.g., van Bijsterveld, "Diagnostic tests in the sicca syndrome" Arch Ophthalmol 1969;82:10-14; Holly et al., "Lacrimation kinetics as determined by a novel

technique", in Holly FJ (ed). The preocular tear film. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88); (5) measurement of tear osmolarity (e.g., Farris, "Tear osmolarity--a new gold standard?" Adv Exp Med Biol 350:495-503, 1994; Nelson et al., "Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement" Curr Eye Res Sep;5(9):677-81, 1986; Sullivan et al., "4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04"; White et al., "Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy", Acta Ophthalmol (Copenh) Aug;71(4):524-9, 1993; (6) measurement of tear meniscus radius, height and cross sectional area to diagnose aqueous tear deficiency (e.g., Cermak et al, "Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface", Cornea 2003;22:516-521; Farrell et al., "A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca" Ophthal Physiol Opt 2003;23:1-8; Glasson et al., "Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers", Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:5116-5124; Mainstone et al., "Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye", Curr Eye Res 1996; 15:653-661; Nichols et al., "The repeatability of clinical measurements of dry eye", Cornea 2004a; 23:272-285; Nichols et al., "The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease", Cornea 2004b; 23:762-770; Oguz et al., "The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters", Cornea 2000;19:497-500; Yokoi et al., "Non-invasive methods of assessing the tear film", Exp Eye Res 2004;78:399-407); (7) tear film lipid layer interferometry to diagnose aqueous tear deficient dry eye (ATD) or precorneal lipid tear deficiency (Danjo et al., "Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome", Acta Ophthalmol Scand 1995;73:501-5; Doane, "An instrument for in vivo tear film interferometry", Optom Vis Sci 1989; 66: 383-8; Goto et al., "Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach",Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4693-7; Goto et al., "Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images", Arch Ophthalmol 2003;121:173-80; Goto E, et al., "Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1897-905; Goto et al., "Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004; Guillon, "Tear film photography and contact lens wear", J Br Contact Lens Assoc 1982;5:84-7; King-Smith et al., "Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film", Optom Vis Sci 1999;76:19-32; Korb, et al., "Increase in tear film

lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction", Adv Exp Med Biol 1994;350:293-8; Korb et al., "The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms", Optom Vis Sci 2005; 82: 594-601; Mathers et al., "Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy", Cornea 1997;16:162-8; Maruyama et al., "Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers", Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(8):2563-8; Tiffany, "Refractive index of meibomian and other lipids", Curr Eye Res 1986;5:887-9; Tiffany et al., "Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42, s37; Yokoi et al., "Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye", Am J Ophthalmol 1996;122:818-24; Yokoi et al., "Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry", Arch Ophthalmol 1999;117:723-9); (8) Tear Stability Analyses System (TSAS) to diagnose tear instability (e.g., Goto et al., "Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography", Cornea 2004a; Nov;23(8):S65-S70; Goto et al., "Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system", Am J Ophthalmol 2004b Jan;137(1):116-20; Kojima et al., "A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes" Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;May;45(5):1369-74); (9) meibometry to assess Meibomian gland dysfunction (e.g., Chew et al., "An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer", Curr Eye Res 1993a;12:247-254; Chew et al., "The casual level of meibomian lipids in humans", Current Eye Research 1993b;12:255-259; Komuro et al., "Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer", Adv Exp Med Biol 2002;506:517-520; Yokoi et al., "Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry" Arch Ophthalmol 1999;117:723-729); (10) meibography or meiboscopy to measure Meibomian gland dysfunction (e.g., Kaercher, "Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia symdromes", Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;495-500; Jester et al., "In vivo biomcroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction", Invest Ophthalmol Vis Sci 1982;22:660-7; Mathers et al., "Video imaging of the meibomian gland", Arch Ophthalmol 1994;112:448-9; Pflugfelder, et al., "Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation", Cornea 1998;17(1):38-56; Robin et al., "In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 1985;92:1423-6; Shimazaki et al., "Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome", Ophthalmology 1998;105(8):1485-8; Yokoi

et al., "A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe", Jpn J Ophthalmol 2007; 51: 53-6); (11) Brush Cytology Technique (e.g., Fukagawa et al., "Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva", Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1993;97:1173-8; Fujihara et al., "Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique", Diagn Cytopathol 1997;17:456-60; Miyoshi et al., "Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage", Cornea 2001;20:743-7; Takano et al., "Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis", Br J Ophthalmol 2004;88:1504-5; Tsubota et al., "Brush cytology for the evaluation of dry-eye", Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1990a ;94:224-30; Tsubota et al., "Conjunctival brush cytology", Acta Cytol 1990 b;34:233-5; Tsubota et al., "Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis"; Cornea 1991;10:525-31); (12) Flow cytometry in impression cytology to detect conjuctivial inflammation (e.g., Baudouin et al., "Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival Inflammation", Invest Ophthalmol Vis Sci 1997a;38:1458-1464; Bourcier et al., "Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium", Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:120-126; Brignole et al., "Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions", Exp Eye Res 1998;67:687-697; Brignole et al., "Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes" Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:1356-1363; Brignole et al., "Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A", Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:90-95; Brignole et al., "Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies", Exp Eye Res 2004;78:473-481; Fujihara et al., "Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique" Diagn Cytopathol 1997;17:456-460; Pisella et al., "Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 2000;107:1841-1849; Pisella, et al., "Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:1360-1368); (13) the Ferning test to diagnose the quality of tears (electrolyte concentration), KCS, and hyperosmolarity (e.g., Albach et al., "Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of

various tests", Ophthalmologe 1994 Apr;91(2):229-34; Golding et al., "X-ray and scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns", Cornea 1994 Jan;13(1):58-66; Norn, "Quantitative tear ferning. Clinical investigations", Acta Ophthalmol (Copenh) 1994 Jun;72(3):369-72; Pearce et al., "Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns", Ophthalmic Physiol Opt 2000;Jul;20(4):306-13; Pensyl et al., "The repeatability of tear mucus ferning grading", Optom Vis Sci 1998 Aug;75(8):600-4; Rolando, "Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. Chibret Int J Ophthalmol 1984;2(4):32-41; Rolando et al., "Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca",in: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL (eds.): The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear,. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbok (Texas, USA), Dry Eye Institute, 1986, 203-210; Rolando et al., "The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning", Fortschr Ophthalmol 1986;83:644-646; Rolando et al., "Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis", Ophthalmologica 1988;197(4):202-6); (14) Ocular Protection Index (OPI) to assess ocular surface protection and risk of ocular surface damage (e.g., Ousler et al., "Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI)", (Poster presentation) ARVO 2002; Nally et al., "Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation", Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:4:1436; Abelson et al., "Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations", Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B", Adv Exp Med Biol 2002; 506:1121-1125; Abelson et al., "Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B", Adv Exp Med Biol 2002; 506:1079-86); (15) fluorophotometry (fluorimetry) of tear flow to assess changes in tear flow in aqueous tear deficiency (ATD) (e.g., Gobbels et al., "Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. Ger J Ophthalmol 1992; 1:350-353; Kuppens et al., "Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry", Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:3442-3448; Mishima, "Some physiological aspects of the precorneal tear film", Arch Ophthalmol 1965;73:233-241; Mishima S, "Determination of tear volume and tear flow", Invest Ophthalmol 1966; 5:264-275; Mathers et al., "Tear film and evaporation in patients with and without dry eye", Ophthalmology 1996; 103:664-669; Mathers et al., "Tear film changes associated with normal aging", Cornea 1996; 15:229-334; Mathers, "Evaporation from the ocular surface", Exp Eye Res 2004; 78:389-394; Van Best et al., "Measurement of basal tear turnover using a standardized protocol", Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233:1-7; McNamara et al.,

"Fluorometry in contact lens research: The next step", Optom Vis Sci 1998; 75:316-322; Pearce, "An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment", Optom Vis Sci 2001; 78:30-36), and combinations of these diagnostic tests, the disclosures of each reference are incorporated herein by reference in their entireties. These methods can also be used to assess the clinical efficacy of the compounds described herein in treating dry eye disorders.

In a further aspect, the present invention provides a method of treating conjunctivitis, uveitis (including chronic uveitis), chorioditis, retinitis, cyclitis, sclieritis, episcleritis, or iritis; treating inflammation or pain related to corneal transplant, LASIK (laser assisted in situ keratomileusis), photorefractive keratectomy, or LASEK (laser assisted sub-epithelial keratomileusis); inhibiting loss of visual acuity related to corneal transplant, LASIK, photorefractive keratectomy, or LASEK; or inhibiting transplant rejection in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof. In some embodiments, the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, is administered preoperatively to a patient about to undergo a procedure selected from corneal transplant, LASIK, photorefractive keratectomy, and LASEK. In some embodiments, the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, suppresses or lessens inflammation or pain during and after the procedure. In some embodiments, the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, is administered about 1 day to about 2 days prior to the procedure. In some embodiments, the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, is administered postoperatively to a patient who has undergone a procedure selected from corneal transplant, LASIK, photorefractive keratectomy, and LASEK. In some embodiments, inhibiting loss of visual acuity means lessening the loss of visual acuity. In some embodiments, the postoperative or preoperative treatment lessens the amount of scarring and fibrous deposits following the procedure. In some embodiments, inhibiting loss of visual acuity means that the patient retains visual acuity. In some embodiments, inhibiting transplant rejection means that the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, is immunosuppressive, thereby preventing total rejection of the corneal transplant.

As used herein, the term "contacting" refers to the bringing together of indicated moieties in an *in vitro* system or an *in vivo* system. For example, "contacting" a JAK with a compound of the invention includes the administration of a compound of the present invention to an individual or patient, such as a human, having a JAK, as well as, for example,

introducing a compound of the invention into a sample containing a cellular or purified preparation containing the JAK.

As used herein, the term "individual" or "patient," used interchangeably, refers to any animal, including mammals, preferably mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, swine, cattle, sheep, horses, or primates, and most preferably humans.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" refers to the amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response that is being sought in a tissue, system, animal, individual or human by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

As used herein, the term "treating" or "treatment" refers to one or more of (1) preventing the disease; for example, preventing a disease, condition or disorder in an individual who may be predisposed to the disease, condition or disorder but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease; (2) inhibiting the disease; for example, inhibiting a disease, condition or disorder in an individual who is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder; and (3) ameliorating the disease; for example, ameliorating a disease, condition or disorder in an individual who is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., reversing the pathology and/or symptomatology) such as decreasing the severity of disease.

Combination Therapies

One or more additional pharmaceutical agents such as, for example, chemotherapeutics, anti-inflammatory agents, steroids, immunosuppressants, as well as Bcr-Abl, Flt-3, RAF and FAK kinase inhibitors such as, for example, those described in WO 2006/056399, or other agents can be used in combination with the compounds of the present invention for treatment of JAK-associated diseases, disorders or conditions. The one or more additional pharmaceutical agents can be administered to a patient simultaneously or sequentially.

Example chemotherapeutic include proteosome inhibitors (*e.g.*, bortezomib), thalidomide, revlimid, and DNA-damaging agents such as melphalan, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, etoposide, carmustine, and the like.

Example steroids include coriticosteroids such as dexamethasone or prednisone.

Example Bcr-Abl inhibitors include the compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, of the genera and species disclosed in U.S. Pat. No. 5,521,184, WO 04/005281, and U.S. Ser. No. 60/578,491.

Example suitable Flt-3 inhibitors include compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, as disclosed in WO 03/037347, WO 03/099771, and WO 04/046120.

Example suitable RAF inhibitors include compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, as disclosed in WO 00/09495 and WO 05/028444.

Example suitable FAK inhibitors include compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, as disclosed in WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, and WO 01/014402.

In some embodiments, one or more of the compounds of the invention can be used in combination with one or more other kinase inhibitors including imatinib, particularly for treating patients resistant to imatinib or other kinase inhibitors.

In some embodiments, one or more JAK inhibitors of the invention can be used in combination with a chemotherapeutic in the treatment of cancer, such as multiple myeloma, and may improve the treatment response as compared to the response to the chemotherapeutic agent alone, without exacerbation of its toxic effects. Examples of additional pharmaceutical agents used in the treatment of multiple myeloma, for example, can include, without limitation, melphalan, melphalan plus prednisone [MP], doxorubicin, dexamethasone, and Velcade (bortezomib). Further additional agents used in the treatment of multiple myeloma include Bcr-Abl, Flt-3, RAF and FAK kinase inhibitors. Additive or synergistic effects are desirable outcomes of combining a JAK inhibitor of the present invention with an additional agent. Furthermore, resistance of multiple myeloma cells to agents such as dexamethasone may be reversible upon treatment with a JAK inhibitor of the present invention. The agents can be combined with the present compounds in a single or continuous dosage form, or the agents can be administered simultaneously or sequentially as separate dosage forms.

In some embodiments, a corticosteroid such as dexamethasone is administered to a patient in combination with at least one JAK inhibitor where the dexamethasone is administered intermittently as opposed to continuously.

In some further embodiments, combinations of one or more JAK inhibitors of the invention with other therapeutic agents can be administered to a patient prior to, during, and/or after a bone marrow transplant or stem cell transplant.

In some embodiments, at least one additional therapeutic agent can be used in connection with treatment of dry eye disorders and other disorders of the eye. In some embodiments, the additional therapeutic agent is fluocinolone acetonide (Retisert®), or rimexolone (AL-2178, Vexol, Alcon). In some embodiments, the additional therapeutic agent is cyclosporine (Restasis®). In some embodiments, the additional therapeutic agent is a corticosteroid. In some embodiments, the corticosteroid is triaminolone, dexamethasone, fluocinolone, cortisone, prednisolone, or flumetholone.

In some embodiments, the additional therapeutic agent is selected from Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), sodium hyaluonate (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), cyclosporine (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterone, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodium (Senju-Ista), gefarnate (Santen), 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic acid (15(S)-HETE), cevilemine, doxycline (ALTY-0501, Alacrity), minocycline, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), cyclosporine A (Nova22007, Novagali), oxytetracycline (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-m ethyl-oxolane-2-carbamyl, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 or LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (synthetic resolvin analog, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazone (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), pilocarpine, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonate, rituximab, diquafosol tetrasodium (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehydroepiandrosterone, anakinra, efalizumab, mycophenolate sodium, etanercept (Embrel®), hydroxychloroquine, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), or thalidomide.

In some embodiments, the additional therapeutic agent is an anti-angiogenic agent, cholinergic agonist, TRP-1 receptor modulator, a calcium channel blocker, a mucin secretagogue, MUC1 stimulant, a calcineurin inhibitor, a corticosteroid, a P2Y2 receptor agonist, a muscarinic receptor agonist, another JAK inhibitor, Bcr-Abl kinase inhibitor, Flt-3 kinase inhibitor, RAF kinase inhibitor, and FAK kinase inhibitor such as, for example, those described in WO 2006/056399. In some embodiments, the additional therapeutic agent is a tetracycline derivative (e.g., minocycline or doxycline).

In some embodiments, the additional therapeutic agent(s) are demulcent eye drops (also known as "artificial tears"), which include, but are not limited to, compositions containing polyvinylalcohol, hydroxypropyl methylcellulose, glycerin, polyethylene glycol

(e.g. PEG400), or carboxymethyl cellulose. Artificial tears can help in the treatment dry eye by compensating for reduced moistening and lubricating capacity of the tear film. In some embodiments, the additional therapeutic agent is a mucolytic drug, such as N-acetyl-cysteine, which can interact with the mucoproteins and, therefore, to decrease the viscosity of the tear film.

In some embodiments, the additional therapeutic agent includes an antibiotic, antiviral, antifungal, anesthetic, anti-inflammatory agents including steroidal and non-steroidal anti-inflammatories, and anti-allergic agents. Examples of suitable medicaments include aminoglycosides such as amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, and kanamycin; fluoroquinolones such as ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, and enoxacin; naphthyridine; sulfonamides; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomomycin; colistimethate; bacitracin; vancomycin; tetracyclines; rifampin and its derivatives ("rifampins"); cycloserine; beta-lactams; cephalosporins; amphotericins; fluconazole; flucytosine; natamycin; miconazole; ketoconazole; corticosteroids; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; comolyn; lodoxamide; levocabastin; naphazoling; antazoline; pheniramimane; or azalide antibiotic.

Pharmaceutical Formulations and Dosage Forms

When employed as pharmaceuticals, the compounds of the invention can be administered in the form of pharmaceutical compositions. These compositions can be prepared in a manner well known in the pharmaceutical art, and can be administered by a variety of routes, depending upon whether local or systemic treatment is desired and upon the area to be treated. Administration may be topical (including transdermal, epidermal, ophthalmic and to mucous membranes including intranasal, vaginal and rectal delivery), pulmonary (*e.g.*, by inhalation or insufflation of powders or aerosols, including by nebulizer; intratracheal or intranasal), oral or parenteral. Parenteral administration includes intravenous, intraarterial, subcutaneous, intraperitoneal intramuscular or injection or infusion; or intracranial, *e.g.*, intrathecal or intraventricular, administration. Parenteral administration can be in the form of a single bolus dose, or may be, for example, by a continuous perfusion pump. Pharmaceutical compositions and formulations for topical administration may include transdermal patches, ointments, lotions, creams, gels, drops, suppositories, sprays, liquids and powders. Conventional pharmaceutical carriers, aqueous, powder or oily bases, thickeners and the like may be necessary or desirable. Coated condoms, gloves and the like may also be useful.

This invention also includes pharmaceutical compositions which contain, as the active ingredient, one or more of the compounds of the invention above in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers (excipients). In making the compositions of the invention, the active ingredient is typically mixed with an excipient, diluted by an excipient or enclosed within such a carrier in the form of, for example, a capsule, sachet, paper, or other container. When the excipient serves as a diluent, it can be a solid, semi-solid, or liquid material, which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing, for example, up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

In preparing a formulation, the active compound can be milled to provide the appropriate particle size prior to combining with the other ingredients. If the active compound is substantially insoluble, it can be milled to a particle size of less than 200 mesh. If the active compound is substantially water soluble, the particle size can be adjusted by milling to provide a substantially uniform distribution in the formulation, *e.g.* about 40 mesh.

The compounds of the invention may be milled using known milling procedures such as wet milling to obtain a particle size appropriate for tablet formation and for other formulation types. Finely divided (nanoparticulate) preparations of the compounds of the invention can be prepared by processes known in the art, for example see International Patent Application No. WO 2002/000196.

Some examples of suitable excipients include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water, syrup, and methyl cellulose. The formulations can additionally include: lubricating agents such as talc, magnesium stearate, and mineral oil; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preserving agents such as methyl- and propylhydroxy-benzoates; sweetening agents; and flavoring agents. The compositions of the invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures known in the art.

The compositions can be formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 5 to about 1000 mg (1 g), more usually about 100 to about 500 mg, of the active ingredient. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary

dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient.

The active compound can be effective over a wide dosage range and is generally administered in a pharmaceutically effective amount. It will be understood, however, that the amount of the compound actually administered will usually be determined by a physician, according to the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound administered, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like.

For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical excipient to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, the active ingredient is typically dispersed evenly throughout the composition so that the composition can be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from, for example, about 0.1 to about 1000 mg of the active ingredient of the present invention.

The tablets or pills of the present invention can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permit the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol, and cellulose acetate.

The liquid forms in which the compounds and compositions of the present invention can be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil, or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles.

Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, and powders.

The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as described *supra*. In some embodiments, the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in can be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be breathed directly from the nebulizing device or the nebulizing device can be attached to a face masks tent, or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension, or powder compositions can be administered orally or nasally from devices which deliver the formulation in an appropriate manner.

The amount of compound or composition administered to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the administration, such as prophylaxis or therapy, the state of the patient, the manner of administration, and the like. In therapeutic applications, compositions can be administered to a patient already suffering from a disease in an amount sufficient to cure or at least partially arrest the symptoms of the disease and its complications. Effective doses will depend on the disease condition being treated as well as by the judgment of the attending clinician depending upon factors such as the severity of the disease, the age, weight and general condition of the patient, and the like.

The compositions administered to a patient can be in the form of pharmaceutical compositions described above. These compositions can be sterilized by conventional sterilization techniques, or may be sterile filtered. Aqueous solutions can be packaged for use as is, or lyophilized, the lyophilized preparation being combined with a sterile aqueous carrier prior to administration. The pH of the compound preparations typically will be between 3 and 11, more preferably from 5 to 9 and most preferably from 7 to 8. It will be understood that use of certain of the foregoing excipients, carriers, or stabilizers will result in the formation of pharmaceutical salts.

The therapeutic dosage of the compounds of the present invention can vary according to, for example, the particular use for which the treatment is made, the manner of administration of the compound, the health and condition of the patient, and the judgment of the prescribing physician. The proportion or concentration of a compound of the invention in a pharmaceutical composition can vary depending upon a number of factors including dosage, chemical characteristics (*e.g.*, hydrophobicity), and the route of administration. For example, the compounds of the invention can be provided in an aqueous physiological buffer solution containing about 0.1 to about 10% w/v of the compound for parenteral administration. Some typical dose ranges are from about 1 μg/kg to about 1 g/kg of body weight per day. In some embodiments, the dose range is from about 0.01 mg/kg to about 100

mg/kg of body weight per day. The dosage is likely to depend on such variables as the type and extent of progression of the disease or disorder, the overall health status of the particular patient, the relative biological efficacy of the compound selected, formulation of the excipient, and its route of administration. Effective doses can be extrapolated from dose-response curves derived from *in vitro* or animal model test systems.

In some embodiments, the compound of the invention, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as an ophthalmic composition. Accordingly, in some embodiments, the methods comprise administration of the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and an ophthalmically acceptable carrier. In some embodiments, the ophthalmic composition is a liquid composition, semi-solid composition, insert, film, microparticles or nanooparticles.

In some embodiments, the ophthalmic composition is a liquid composition. In some embodiments, the ophthalmic composition is a semi-solid composition. In some embodiments, the ophthalmic composition is an topical composition. The topical compositions include, but are not limited to liquid and semi-solid compositions. In some embodiments, the ophthalmic composition is a topical composition. In some embodiments, the topical composition comprises aqueous solution, an aqueous suspension, an ointment or a gel. In some embodiments, the ophthalmic composition is topically applied to the front of the eye, under the upper eyelid, on the lower eyelid and in the cul-de-sac. In some embodiments, the ophthalmic composition is sterilized. The sterilization can be accomplished by known techniques like sterilizing filtration of the solution or by heating of the solution in the ampoule ready for use. The ophthalmic compositions of the invention can further contain pharmaceutical excipients suitable for the preparation of ophthalmic formulations. Examples of such excipients are preserving agents, buffering agents, chelating agents, antioxidant agents and salts for regulating the osmotic pressure.

As used herein, the term "ophthalmically acceptable carrier" refers to any material that can contain and release the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, and that is compatible with the eye. In some embodiments, the ophthalmically acceptable carrier is water or an aqueous solution or suspension, but also includes oils such as those used to make ointments and polymer matrices such as used in ocular inserts. In some embodiments, the composition may be an aqueous suspension comprising the compound, or pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof. Liquid ophthalmic compositions, including both ointments and suspensions, may have a viscosity that is suited for the selected

route of administration. In some embodiments, the ophthalmic composition has a viscosity in the range of from about 1,000 to about 30,000 centipoise.

In some embodiments, the liquid composition further comprises a polymer. These polymers may be used to improve the bioavailability, raise viscosity, or reduce drainage from the eye for a liquid formulation. In some embodiments, the polymers include, but are not limited to, those described in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the polymer is sodium hyaluronase, chitosan, a cyclodextrin (e.g., hydroxypropyl β-cyclodextrin), polygalactoronic acid, xyloglucan, xanthan gum, gellan gum, a thiomer, a poly(ortho ester) (e.g., as described in Einmahl, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 53:45-73 (2001), which is incorporated herein by reference in its entirety), or a tamarind seed polysaccharide (e.g., as described in Ghelardi, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 48:3396-3401 (2004), which is incorporated herein by reference in its entirety).

In some embodiments, the ophthalmic compositions may further comprise one or more of surfactants, adjuvants, buffers, antioxidants, tonicity adjusters, preservatives (e.g., EDTA, BAK (benzalkonium chloride), sodium chlorite, sodium perborate, polyquaterium-1), thickeners or viscosity modifiers (e.g., carboxymethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, glycol 400, propylene glycol hydroxymethyl cellulose, hydroxpropyl-guar, hyaluronic acid, and hydroxypropyl cellulose) and the like. Additives in the formulation may include, but are not limited to, sodium chloride, sodium bicarbonate, sorbic acid, methyl paraben, propyl paraben, chlorhexidine, castor oil, and sodium perborate.

Aqueous ophthalmic compositions (solutions or suspensions) generally do not contain physiologically or ophthalmically harmful constituents. In some embodiments, purified or deionized water is used in the composition. The pH may be adjusted by adding any physiologically and ophthalmically acceptable pH adjusting acids, bases or buffers to within the range of about 5.0 to 8.5. Ophthalmically acceptable examples of acids include acetic, boric, citric, lactic, phosphoric, hydrochloric, and the like, and examples of bases include sodium hydroxide, sodium phosphate, sodium borate, sodium citrate, sodium acetate, sodium lactate, tromethamine, trishydroxymethylamino-methane, and the like. Salts and buffers include citrate/dextrose, sodium bicarbonate, ammonium chloride and mixtures of the aforementioned acids and bases.

In some embodiments, the osmotic pressure of the ophthalmic composition may be from about 10 milliosmolar (mOsM) to about 400 mOsM, or from 260 to about 340 mOsM. In some embodiments, the osmotic pressure can be adjusted by using appropriate amounts of physiologically and ophthalmically acceptable salts or excipients. In further embodiments, sodium chloride may be used to approximate physiologic fluid. In other embodiments, the composition comprises sodium chloride ranging from about 0.01% to about 1% by weight, or from about 0.05% to about 0.45% by weight, based on the total weight of the composition. Equivalent amounts of one or more salts made up of cations such as potassium, ammonium and the like and anions such as chloride, citrate, ascorbate, borate, phosphate, bicarbonate, sulfate, thiosulfate, bisulfate, sodium bisulfate, ammonium sulfate, and the like can also be used in addition to or instead of sodium chloride to achieve osmolalities within the above stated range. Similarly, a sugar such as mannitol, dextrose, sorbitol, glucose and the like can also be used to adjust osmolality.

In some embodiments, the methods involve forming or supplying a depot of the therapeutic agent in contact with the external surface of the eye. A depot refers to a source of therapeutic agent that is not rapidly removed by tears or other eye clearance mechanisms. This allows for continued, sustained high concentrations of therapeutic agent be present in the fluid on the external surface of the eye by a single application. Without wishing to be bound by any theory, it is believed that absorption and penetration may be dependent on both the dissolved drug concentration and the contact duration of the external tissue with the drug containing fluid. As the drug is removed by clearance of the ocular fluid and/or absorption into the eye tissue, more drug is provided, e.g. dissolved, into the replenished ocular fluid from the depot. Accordingly, the use of a depot may more easily facilitate loading of the ocular tissue for more insoluble therapeutic agents. In some embodiments, the depot can remain for up to eight hours or more. In some embodiments, the ophthalmic depot forms includes, but is not limited to, aqueous polymeric suspensions, ointments, and solid inserts.

In some embodiments, a semi-solid composition is a liquid formulation which increases in viscosity upon application to the eye, usually because of a polymer in the liquid formulation. This viscosity increase may be triggered by a change in temperature, pH, or electrolyte concentration. In some embodiments, the polymer include, but are not limited to, those described for semi-solid dosage forms in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the polymer is celluloseacetophthalate, polyacrylic acid, gellan gum, hyaluronase, chitosan, salts of alginic

acid (e.g., sodium alginate), or a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide (e.g., Pluronic®, BASF; poloxamer). In some embodiment, the polyacrylic acid is crosslinked acrylic acid (e.g., Carbopol®). In some embodiments, the semi-solid composition comprises a mixture of carbopol and a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide; a mixture of methyl cellulose and hydroxyethyl cellulose; or a mixture of polyethylene glycol and a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide.

In some embodiments, the ophthalmic composition is an ointment or gel. In some embodiment, the ophthalmic composition is an oil-based delivery vehicle. In some embodiments, the composition comprises a petroleum or lanolin base to which is added the active ingredient, usually as 0.1 to 2%, and excipients. Common bases may include, but are not limited to, mineral oil, petrolatum and combinations thereof. In some embodiments, the ointment is applied as a ribbon onto the lower eyelid.

In some embodiment, the ophthalmic composition is an ophthalmic insert. In some embodiments, the ophthalmic insert is biologically inert, soft, bio-erodible, viscoelastic, stable to sterilization after exposure to therapeutic agents, resistant to infections from air borne bacteria, bio- erodible, biocompatible, and/or viscoelastic. In some embodiments, the insert comprises an ophthalmically acceptable matrix, e.g., a polymer matrix. The matrix is typically a polymer and the therapeutic agent is generally dispersed therein or bonded to the polymer matrix. In some embodiments, the therapeutic agent may slowly released from the matrix through dissolution or hydrolysis of the covalent bond. In some embodiments, the polymer is bioerodible (soluble) and the dissolution rate thereof can control the release rate of the therapeutic agent dispersed therein. In another form, the polymer matrix is a biodegradable polymer that breaks down such as by hydrolysis to thereby release the therapeutic agent bonded thereto or dispersed therein. In further embodiments, the matrix and therapeutic agent can be surrounded with an additional polymeric coating to further control release. In some embodiments, the insert comprises a biodegradable polymer such as polycaprolactone (PCL), an ethylene/vinyl acetate copolymer (EVA), polyalkyl cyanoacrylate, polyurethane, a nylon, or poly (dl-lactide-co-glycolide) (PLGA), or a copolymer of any of these. In some embodiments, the therapeutic agent is dispersed into the matrix material or dispersed amongst the monomer composition used to make the matrix material prior to polymerization. In some embodiments, the amount of therapeutic agent is from about 0.1 to about 50%, or from about 2 to about 20%. In further embodiments, the biodegradable or bioerodible polymer matrix is used so that the spent insert does not have to

be removed. As the biodegradable or bioerodible polymer is degraded or dissolved, the therapeutic agent is released.

In further embodiments, the ophthalmic insert comprises a polymer, including, but are not limited to, those described in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the insert comprises a polymer selected from polyvinylpyrrolidone (PVP), an acrylate or methacrylate polymer or copolymer (e.g., Eudragit® family of polymers from Rohm or Degussa), hydroxymethyl cellulose, polyacrylic acid, poly(amidoamine) dendrimers, poly(dimethyl siloxane), polyethylene oxide, poly(lactide-co-glycolide), poly(2-hydroxyethylmethacrylate), poly(vinyl alcohol), or poly(propylene fumarate). In some embodiments, the insert comprises Gelfoam® R. In some embodiments, the insert is a polyacrylic acid of 450 kDa-cysteine conjugante.

In some embodiments, the ophthalmic composition is a ophthalmic film. Polymers suitable for such films include, but are not limited to, those described in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008), In some embodiments, the film is a soft-contract lense, such as ones made from copolymers of N,N-diethylacrylamide and methacrylic acid crosslinked with ethyleneglycol dimethacrylate.

In some embodiments, the insert comprises a core comprising the therapeutic agent and an outer tube (see e.g., U.S. Patent Pub. No. 20040009222, which is incorporated herein by reference in its entirety). In some embodiments, the outer tube may be permeable, semi-permeable, or impermeable to the drug. In some embodiments, the drug core may include a polymer matrix which does not significantly affect the release rate of the drug. In some embodiments, the outer tube, the polymer matrix of the drug core, or both may be bioerodible. In some embodiments, the co-extruded product can be segmented into drug delivery devices. In some embodiments, the devices may be left uncoated so that their respective ends are open, or the devices may be coated with, for example, a layer that is permeable to the therapeutic agent, semi-permeable to the therapeutic agent, or bioerodible. In certain embodiments, the therapeutic agent and at least one polymer are admixed in powder form. In some embodiments, the insert is formed by forwarding a polymeric material to a first extrusion device, forwarding an therapeutic agent to a second extrusion device, co-extruding a mass including the polymeric material and the therapeutic agent, and forming the mass into at least one co-extruded drug delivery device which comprises a core including the therapeutic agent and an outer layer including the polymeric material. In certain

embodiments, the therapeutic agent forwarded to the second extrusion device is in admixture with at least one polymer. In certain embodiments, the therapeutic agent and at least one polymer are admixed in powder form. In certain embodiments, this act includes forwarding more than one drug to the second extrusion device. In certain embodiments, the polymeric material is one of impermeable, semi-permeable, or permeable to the therapeutic agent. The polymeric material may be bioerodible and/or radiation curable. In latter instances, the insert may be irradiated.

In certain embodiments, the insert is in a tubular form, and may be segmented into a plurality of shorter products. In certain embodiments, the insert further comprises a coating of the plurality of shorter products with one or more layers including at least one of a layer that is permeable to the therapeutic agent, a layer that is semi-permeable to the therapeutic agent, and a layer that is bioerodible. The polymeric material may include any biocompatible polymer, such as polycaprolactone (PCL), an ethylene/vinyl acetate copolymer (EVA), polyalkyl cyanoacrylate, polyurethane, a nylon, or poly (dl-lactide-co-glycolide) (PLGA), or a copolymer of any of these.

In some embodiments, the insert comprises a therapeutically effective amount of at least one therapeutic agent coated by or dispersed in a polymer matrix, wherein the therapeutic agent is in granular or particulate form. In some embodiments, the therapeutic agent is released from the formulation as drug from the granules dissolves into or within the matrix, diffuses through the matrix, and is released into the surrounding physiological fluid. In some embodiments, the rate of release is limited primarily by the rate of dissolution of the therapeutic agent from the granules/particles into the matrix; the steps of diffusion through the matrix and dispersion into the surrounding fluid are primarily not release-rate-limiting. In certain embodiments, the polymer matrix is non-bioerodible, while in other embodiments it is bioerodible. Exemplary non-bioerodible polymer matrices can be formed from polyurethane, polysilicone, poly(ethylene-co-vinyl acetate) (EVA), polyvinyl alcohol, and derivatives and copolymers thereof. Exemplary bioerodible polymer matrices can be formed from polyanhydride, polylactic acid, polyglycolic acid, polyorthoester, polyalkylcyanoacrylate, and derivatives and copolymers thereof.

In some embodiments, the insert comprises a collagenous material. In some embodiments, the insert may be a soluble ophthalmic drug insert (SODI, e.g., a polymeric oval film that can be introduced in the upper conjuctival sac for drug delivery; an elliptical insert such as OCUSERT® (Pilocarpine ocular therapeutic system, developed by Alza Corporation) which is made of ethylene vinyl acetate; OCUFIT® (developed by Escalon

Ophthalmics Inc., Skillman, NS), which is a rod shaped silicone elastomer; Lacrisert®, a rod shaped insert made of cellulose; New Ophthalmic Drug Delivery Systems (NODS), made of poly (vinyl alcohol); and the inserts described in Fabrizio, *Advanced Drug Delivery Reviews* 16: 95 -106, 1998, which is incorporated herein by reference in its entirety. In further embodiments, the insert can be placed, depending on the location and the mechanism used to hold the insert in position, by either the patient or the doctor. In further embodiments, the insert comprises collagen, gelatin, or a polymer, wherein the polymer is selected from polycaprolactone (PCL), an ethylene/vinyl acetate copolymer (EVA), polyalkyl cyanoacralate, polyurethane, a nylon, poly(dl-lactide-co-glycolide) (PLGA), or a copolymer of any of the aforementioned. In some embodiments, the insert is implanted under the upper eyelid. In some embodiments, the insert is implanted in the posterior segment of the eye, in the chroidal space, or in the sclera. In some embodiments, the insert is implanted intravitreally or sub-retinally. In some embodiments, the insert is injected sub-retinally. Methods of administration and techniques for their preparation are set forth in Remington's Pharmaceutical Sciences, which is incorporated herein by reference in it entirety.

In other embodiments, the insert provides a sustained release of the therapeutic agent to the vitreous of the eye. As used herein, "sustained release" means that the composition releases the therapeutic agent over an extended period of time in a controlled fashion. In some embodiments, the insert releases the therapeutic agent at a rate such that the aqueous therapeutic agent concentration remains less than the vitreous therapeutic agent concentration during the release. In some embodiments, the aqueous therapeutic agent concentration is from about 0.002 μg/mL to about 0.01 μg/mL, or from about 0.01 μg/mL to about 0.05 μg/mL, or less than about 0.05 μg/mL. In some embodiments, the therapeutic agent is released at a rate of about 1 μg/day to about 50 μg/day, or from about 1 μg/day to about 10 μg/day. In some embodiments, the insert further comprises an additional therapeutic agent, as detailed above, e.g., fluocinolone acetonide (such as that found in the ophthalmic insert Retisert®).

In some embodiments, the ophthalmic compositon comprises microspheres or nanoparticles. In some embodiment, the microspheres comprise gelatin. In some embodiments, the microspheres are injected to the posterior segment of the eye, in the chroidal space, in the sclera, intravitreally or sub-retinally. In some embodiments, the micospheres or nanoparticles comprises a polymer including, but not limited to, those described in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems",

Asian J. Pharm., pages 12-17 (Jan. 2008), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the polymer is chitosan, a polycarboxylic acid such as polyacrylic acid, albumin particles, hyaluronic acid esters, polyitaconic acid, poly(butyl)cyanoacrylate, polycaprolactone, poly(isobutyl)caprolactone, poly(lactic acid-co-glycolic acid), or poly(lactic acid). In some embodiments, the microspheres or nanoparticles comprise solid lipid particles.

In some embodiments, the ophthalmic composition comprises an ion-exchange resin. In some embodiments, the ion-exchange resin is an inorganic zeolite or synthetic organic resin. In some embodiments, the ion-exchange resin includes, but is not limited to, those described in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some embodiments, the ion-exhange resin is a partially neutralized polyacrylic acid.

In some embodiments, the ophthalmic composition is an aqueous polymeric suspension. In some embodiments, the therapeutic agent or a polymeric suspending agent is suspended in an aqueous medium (e.g., having the properties as described above). In some embodiment, the therapeutic agent is suspended. In some embodiments, the therapeutic agent is in solution. In further embodiments, the suspending agent serves to provide stability to the suspension, to increase the residence time of the dosage form on the eye, or to enhance the sustained release of the drug in terms of both longer release times and a more uniform release curve. Examples of polymeric suspending agents include, but are not limited to, dextrans, polyethylene glycols, polyvinylpyrolidone, polysaccharide gels, Gelrite®, cellulosic polymers like hydroxypropyl methylcellulose, and carboxy-containing polymers such as polymers or copolymers of acrylic acid, as well as other polymeric demulcents. In some embodiments, the polymeric suspending agent is a water swellable, water insoluble polymer, especially a crosslinked carboxy-containing polymer. In some embodiments, the polymeric suspending agent comprises from at least about 90% to about 99.9%, or from about 95% to about 99.9%, by weight based on the total weight of monomers present, of one or more carboxy-containing monoethylenically unsaturated monomers. In some embodiments, the carboxy-containing monoethylenically unsaturated monomer includes acrylic acid, methacrylic acid, ethacrylic acid, methylacrylic acid (crotonic acid), cis- α-methylcrotonic acid (angelic acid), trans-α-methylcrotonic acid (tiglic acid), α-butylcrotonic acid, α-phenylacrylic acid, α-benzylacrylic acid, α-cyclohexylacrylic acid, phenylacrylic acid

(cinnamic acid), coumaric acid (o-hydroxycinnamic acid), and umbellic acid (p-hydroxycoumaric acid). In some embodiments, the polymers may be crosslinked by a polyfunctional crosslinking agent (e.g., a difunctional crosslinking agent). In further embodiments, the amount of crosslinking should be sufficient to form insoluble polymer particles, but not so great as to unduly interfere with sustained release of the therapeutic agent. In some embodiment, the polymers are only lightly crosslinked. In some embodiments, the crosslinking agent is contained in an amount of from about 0.01% to about 5%, or from about 0.1% to about 5.0%, or from about 0.2% to about 1%, based on the total weight of monomers present. In some embodiments, the crosslinking agents are nonpolyalkenyl polyether difunctional crosslinking monomers such as divinyl glycol, 2,3-dihydroxyhexa-1,5-diene, 2,5-dimethyl-1,5-hexadiene, divinylbenzene, N,N-diallylacrylamide, N,N-diallymethacrylamide; polyalkenyl polyether crosslinking agents containing two or more alkenyl ether groupings per molecule, e.g., alkenyl ether groupings containing terminal $H_2C=C<$groups, prepared by etherifying a polyhydric alcohol containing at least four carbon atoms and at least three hydroxyl groups with an alkenyl halide such as allyl bromide or the like, e.g., polyallyl sucrose, polyallyl pentaerythritol, or the like; diolefinic non-hydrophilic macromeric crosslinking agents having molecular weights of from about 400 to about 8,000, such as insoluble diacrylates and polyacrylates and methacrylates of diols and polyols, diisocyanate hydroxyalkyl acrylate or methacrylate reaction products of isocyanate terminated prepolymers derived from polyester diols, polyether diols or polysiloxane diols with hydroxyalkylmethacrylates, and the like.

In some embodiments, the crosslinked polymers may be made from a carboxy-containing monoethylenically unsaturated monomer or monomers as the sole monoethylenically unsaturated monomer present, together with a crosslinking agent or agents. In some embodiments, the polymers are ones in which up to about 40%, and preferably from about 0% to about 20% by weight, of the carboxy-containing monoethylenically unsaturated monomer or monomers has been replaced by one or more non-carboxyl-containing monoethylenically unsaturated monomer or monomers containing only physiologically and ophthalmically innocuous substituents, including acrylic and methacrylic acid esters such as methyl methacrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, 2-ethylhexylacrylate, octyl methacrylate, 2-hydroxyethylmethacrylate, 3-hydroxypropylacrylate, and the like, vinyl acetate, N-vinylpyrrolidone, and the like (see Mueller et al. U.S. Pat. No. 4,548,990, the entire contents of which are incorporated herein by reference, for a more extensive listing of such additional monoethylenically unsaturated

monomers). In some embodiments, the polymers include polycarbophil (Noveon AA-1), Carbopol®, and DuraSite®. In some embodiments, the crosslinked polymers are prepared by suspension or emulsion polymerizing the monomers, using conventional free radical polymerization catalysts, to a dry particle size of not more than about 50 μm in equivalent spherical diameter. In some embodiments, the average dry particle size is from about 1 to about 30 μm, or from about 3 to about 20 μm in equivalent spherical diameter. In some embodiments, the polymer particles are obtained by mechanically milling larger polymer particles. In further embodiments, such polymers will have a molecular weight from about 250,000 to about 4,000,000, and from 3,000,000,000 to 4,000,000,000. In other embodiments, the particles of crosslinked polymer are monodisperse, meaning that they have a particle size distribution such that at least about 80%, about 90% or about 95%, of the particles fall within a μm band of major particle size distribution. In further embodiments, the monodisperse particle size means that there is no more than about 20%, about 10%, or about 5% particles of a size below 1 μm. In some embodiments, the aqueous polymeric suspension comprises from about 0.05 to about 1%, from about 0.1 to about 0.5%, or from about 0.1 to about 0.5%, of the therapeutic agent and from about 0.1 to about 10%, from about 0.5 to about 6.5%, from about 0.5 to about 2.0%, from about 0.5% to about 1.2%, from about 0.6 to about 0.9%, or from about 0.6 to about 0.8% of a polymeric suspending agent. Although referred to in the singular, it should be understood that one or more species of polymeric suspending agent can be used with the total amount falling within the stated ranges. In one embodiment, the amount of insoluble lightly crosslinked polymer particles, the pH, and the osmotic pressure can be correlated with each other and with the degree of crosslinking to give a composition having a viscosity in the range of from about 500 to about 100,000 centipoise, and preferably from about 1,000 to about 30,000 or about 1,000 to about 10,000 centipoise, as measured at room temperature (about 25° C.) using a Brookfield Digital LVT Viscometer equipped with a number 25 spindle and a 13R small sample adapter at 12 rpm. In some embodiments, the viscosity is from about 10 to about 400 centipoise, from about 10 to about 200 centipoises or from about 10 to about 25 centipoise.

In some embodiments, the aqueous polymeric suspensions may be formulated so that they retain the same or substantially the same viscosity in the eye that they had prior to administration to the eye. In some embodiments, they may be formulated so that there is increased gelation upon contact with tear fluid. For instance, when a formulation containing DuraSite® or other similar polyacrylic acid-type polymer is administered to the eye at a pH

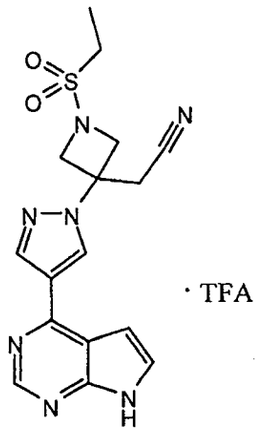
of less than about 6.7, the polymer may swell upon contact with tear fluid since it has a higher pH (around 7). This gelation or increase in gelation may lead to entrapment of the suspended particles, thereby extending the residence time of the composition in the eye. In some embodiments, the therapeutic agent is released slowly as the suspended particles dissolve over time. In some embodiments, this delivery route increases patient comfort and increased therapeutic agent contact time with the eye tissues, thereby increasing the extent of drug absorption and duration of action of the formulation in the eye. The therapeutic agents contained in these drug delivery systems may be released from the gels at rates that depend on such factors as the drug itself and its physical form, the extent of drug loading and the pH of the system, as well as on any drug delivery adjuvants, such as ion exchange resins compatible with the ocular surface, which may also be present.

The compositions of the invention can further include one or more additional pharmaceutical agents such as a chemotherapeutic, steroid, anti-inflammatory compound, or immunosuppressant, examples of which are listed hereinabove.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

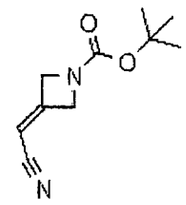
EXAMPLES

Example 1. {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt



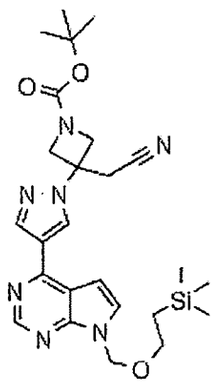
· TFA

Step 1. tert-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate



To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.257 g, 6.42 mmol) in tetrahydrofuran (32 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added diethyl cyanomethylphosphonate (1.19 g, 6.72 mmol) (purchased from Aldrich). The reaction was then stirred for 45 minutes at room temperature. A solution of tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (1.00 g, 5.84 mmol) (purchased from Alfa Aesar) in tetrahydrofuran (8.8 mL) was introduced dropwise and the mixture was stirred for 16 hours. Brine and ethyl acetate were added and the layers separated. The aqueous layer was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford product, used without further purification in Step 2 (1.12 g, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.38 (p, 1H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Step 2. tert-butyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate

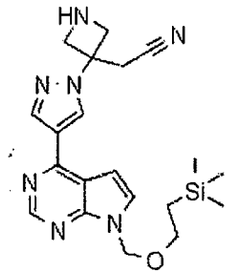


To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (4.61 g, 14.6 mmol) (prepared according to the method of WO

2007/070514 in Example 65, Step 2) and tert-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (2.84 g, 14.6 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.19 mL, 14.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The acetonitrile was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in ethyl acetate. This solution was sequentially washed with 1N HCl and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography, eluting with 80% ethyl acetate/hexanes to afford desired product (5.36 g, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.96-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 510.2.

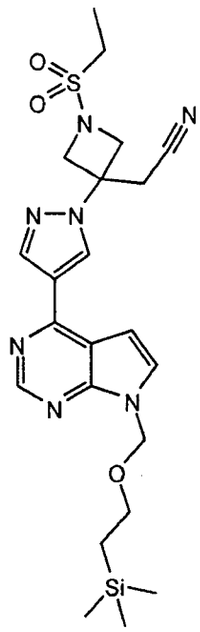
Step 3. 3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile



To a solution of tert-butyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (5.36 g, 10.5 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) was added 4.00 M of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (40 mL, 160 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was poured into saturated sodium bicarbonate solution sufficient to neutralize. The product was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford product which was used without further purification (3.0 g, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 410.2.

Step 4. 1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile



To a solution of 3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile (0.100 g, 0.244 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) containing N,N-diisopropylethylamine (0.085 mL, 0.49 mmol) was added ethanesulfonyl chloride (0.023 mL, 0.24 mmol). After stirring for 1.5 hours, the reaction mixture was poured into dilute HCl and extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford product, used without further purification in Step 5 (111 mg, 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 502.1.

Step 5. 1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetate salt

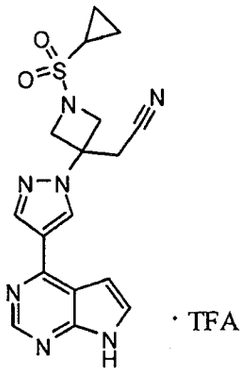
To a solution of 1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile (0.111 g, 0.22 mmol) in methylene chloride (3 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL) and the solution was stirred for 1.5 hours. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in

methanol (3 mL) and ethylenediamine (0.1 mL) was added. After stirring for 3 hours, the volume was reduced *in vacuo* and the product was purified by preparative-HPLC/MS, (SunFire C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.1% TFA) to afford the product as the trifluoroacetic acid salt (50 mg, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.55 (br d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.24 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 372.1.

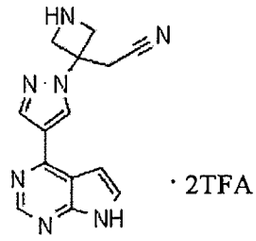
Alternatively, the deprotection and sulfonylation steps could be performed in the reverse order, as in Example 2.

Example 2. 1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt



· TFA

Step 1. 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt



· 2TFA

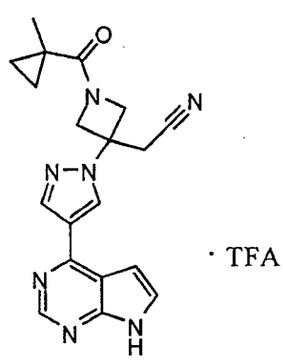
A solution of tert-butyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate, as prepared in Example 1, Step 2 (0.60 g, 1.2 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL) and methylene chloride

(40 mL) was stirred for 5 hours. The solvents were removed *in vacuo* and the residue stirred in a solution of methanol (40 mL) and 14.50 M of ammonium hydroxide in water (10 mL) overnight. The solvent was evaporated, the residue reconstituted in methanol and purified by preparative-HPLC/MS (SunFire C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.1% TFA) to afford the product as the trifluoroacetic acid salt (526 mg, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.36 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.74 (s, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 280.1.

Step 2. 1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetate salt

To 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile bis(trifluoroacetate) (0.400 g, 0.788 mmol) in tetrahydrofuran (38 mL) and triethylamine (0.55 mL, 3.9 mmol) was added cyclopropanesulfonyl chloride (0.084 mL, 0.83 mmol). The reaction was stirred at room temperature for a few hours with periodic addition of cyclopropanesulfonyl chloride until the starting amine was consumed as evidenced by LCMS. To dissolve insolubles, methanol (0.16 mL) was added. The THF was removed *in vacuo* and MeOH was used to reconstitute the sample for purification by preparative-HPLC/MS (SunFire C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.1% TFA) to afford the product as the trifluoroacetate salt (193 mg, 49%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.53 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 384.1.

Example 3. 1-[(1-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt



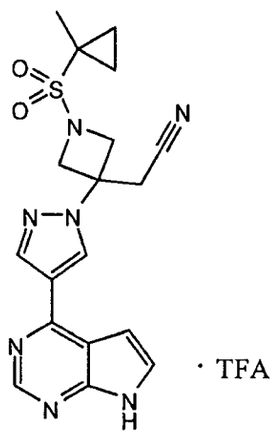
· TFA

To a solution of 1-methylcyclopropanecarboxylic acid (4.3 mg, 0.043 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.018 g, 0.14 mmol) in N,N-dimethylformamide (1.5 mL) was added N,N,N',N'-tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate (0.016 g, 0.043 mmol) (purchased from Aldrich). The reaction was stirred for 15 minutes followed by the addition of 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile bis(trifluoroacetate) salt from Example 2, Step 1 (0.014 g, 0.029 mmol). The reaction was stirred for 16 hours. The product was purified by preparative-HPLC/MS, (SunFire C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.1% TFA) to afford the product as the trifluoroacetate salt (6 mg, 45%).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.82 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.07-4.07 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 2H), 0.54 (s, 2H); LCMS(M+H)$^+$: 362.2.

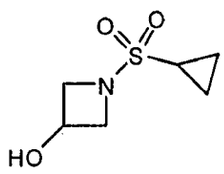
In some cases, a modification to Example 3 was used where THF was substituted for DMF as the solvent. In Table 1, this is indicated by modification A.

Example 4. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt



· TFA

Step 1. 1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-ol

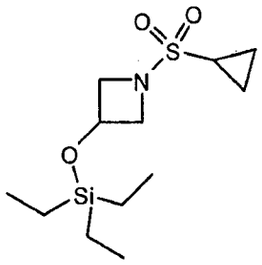


To a solution of azetidin-3-ol hydrochloride (1.00 g, 9.13 mmol) (purchased from

Matrix) and N,N-diisopropylethylamine (4.77 mL, 27.4 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) at 0 °C was added cyclopropanesulfonyl chloride (0.930 mL, 9.13 mmol) and the reaction was stirred for 16 hours. Water was added and the product was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate, and brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford a yellow oil used without further purification (1.04 g, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.61 (p, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H).

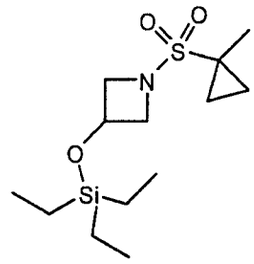
Step 2. 1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[(triethylsilyl)oxy]azetidine



To a solution of 1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-ol (1.04 g, 5.87 mmol) and triethylamine (3.11 mL, 22.3 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (0.090 g, 0.73 mmol) followed by chlorotriethylsilane (1.00 M in THF, 8.0 mL, 8.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. To the reaction was added saturated sodium bicarbonate solution and the product was extracted with a 1:1 mix of ethyl acetate : hexanes three times. The combined organic extracts were washed with dilute HCl and brine, then dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 0-50% ethyl acetate in hexanes afforded desired product (1.0 g, 58%).

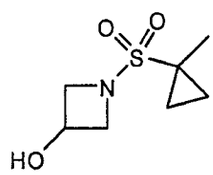
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.56 (p, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.93 (t, 9H), 0.57 (q, 6H).

Step 3. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[(triethylsilyl)oxy]azetidine



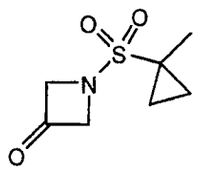
To a solution of 1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[(triethylsilyl)oxy]azetidine (1.0 g, 3.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at -78 °C was added 2.50 M of n-butyllithium in hexane (1.37 mL, 3.43 mmol) dropwise. After stirring at this temperature for 1 hour, methyl iodide (0.224 mL, 3.60 mmol) was added. After 30 minutes, the reaction temperature was raised to 0 °C and stirred for 50 minutes. The reaction was quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate, followed by brine and the product was extracted with ethyl acetate. The extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography eluting with a gradient of 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded product (890 mg, 85%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57 (p, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 2H), 0.93 (t, 9H), 0.73 (dt, 2H), 0.57 (q, 6H).

Step 4. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]azetidin-3-ol



A solution of 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[(triethylsilyl)oxy]azetidine (0.125 g, 0.41 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL), water (1 mL) and acetic acid (1 mL) was stirred at room temperature for four hours. The mixture was neutralized by pouring into a solution of sodium bicarbonate. The product was extracted with ethyl acetate, the extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford product, used without further purification (64 mg, 82%).
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.56-4.47 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

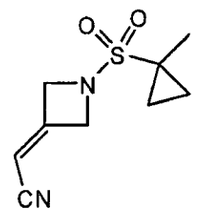
Step 5. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]azetidin-3-one



To a solution of oxalyl chloride (59 μL, 0.69 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) at -78 °C was added dimethyl sulfoxide (0.10 mL, 1.5 mmol) slowly dropwise. The reaction was stirred for 15 minutes following complete addition. A solution of 1-[(1-methylcyclopropyl)-sulfonyl]azetidin-3-ol (64 mg, 0.33 mmol) in methylene chloride (1.0 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 45 min at -60 °C. Triethylamine (0.28 mL, 2.0 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 15 minutes and the bath was removed and the solution allowed to warm to ambient temperature. The solvent was removed *in vacuo* and ethyl acetate was added. The solution was washed sequentially with saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The crude product was used without further purification in Step 6.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07 (d, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 2H), 0.87 (dt, 2H).

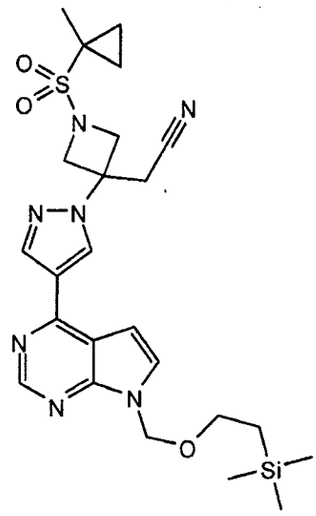
Step 6. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]azetidin-3-ylideneacetonitrile



To a mixture of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 17 mg, 0.42 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at 0 °C was added diethyl cyanomethylphosphonate (70 μL, 0.43 mmol) dropwise. The mixture was then allowed to reach room temperature and stir for a further 45 minutes. A solution of 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]azetidin-3-one (prepared in Step 5) in tetrahydrofuran (1.0 mL) was added and the mixture was allowed to stir at ambient temperature for 16 hours. Into the reaction was added water and solid NaCl, and the product was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford product (71 mg, 100%), used without further purification in Step 7.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.44-5.39 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.80 (dt, 2H).

Step 7. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile



To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.108 g, 0.344 mmol) and 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]azetidin-3-ylideneacetonitrile (71 mg, 0.33 mmol) in acetonitrile (3 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (51 μL, 0.34 mmol). After a reaction time of 1.5 hours, the acetonitrile was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 0-80% ethyl acetate in hexanes afforded product (135 mg, 77%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.85 (dt, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 528.1.

Step 8. 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt

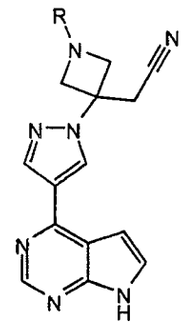
A solution of 1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile (44 mg, 0.083 mmol) in methylene chloride (10 mL) and trifluoroacetic acid (5

mL) was stirred for 2 hours. The solvents were removed *in vacuo*. The residue was stirred with 14.50 M of ammonium hydroxide solution (3 mL) in methanol (10 mL) for 16 hours. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by preparative HPLC-MS (SunFire C18 column, eluting with a gradient of H_2O and MeCN containing 0.1% TFA) to afford product as the trifluoroacetate salt (0.02 g, 50%).

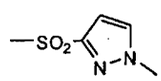
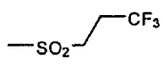
^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.56 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 398.1.

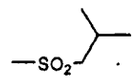
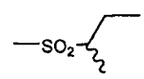
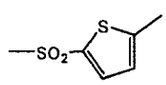
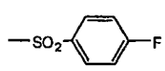
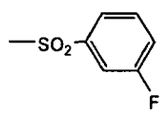
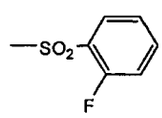
Acid chlorides, isocyanates or chloroformates were used in place of sulfonyl chlorides in either the method of Example 1 or Example 2 to afford amides (Ex. Nos. 22, 24, 26-30 & 33 of Table 1), ureas (Ex. No. 38 of Table 1) or carbamates (Ex. Nos. 35-37 of Table 1), respectively, as products. Additionally, triethylamine and diisopropylethylamine were used interchangeably. Some amides in Table 1 were prepared by an alternative method illustrated in Example 3, by coupling the amine of Example 2, Step 1 with carboxylic acids.

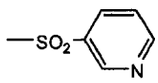
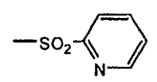
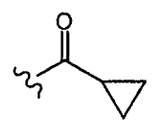
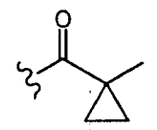
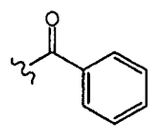
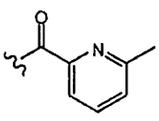
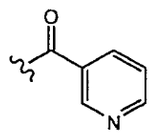
Table 1

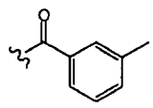
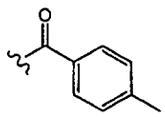
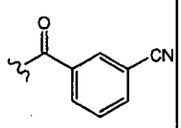
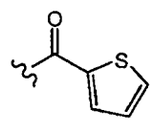
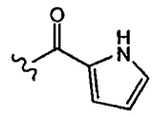


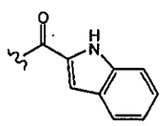
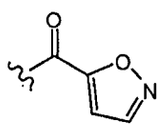
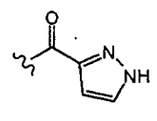
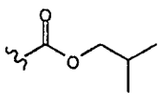
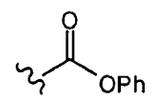
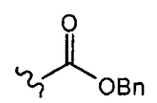
Ex. No.	-R	Name	MS $(M+H)^+$	^{1}H NMR (δ)	Method of Preparation
5	$-SO_2Me$	{1-(methylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	358.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.35 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (br s, 3H).	Ex. # 1
6	$-SO_2Ph$	{1-(phenylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	420.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.55 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 4.40 (d, 2H),	Ex. # 2

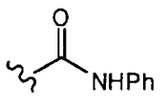
				4.23 (d, 2H), 3.55 (s, 2H).	
7	$-SO_2{}^iPr$	{1-(isopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	386.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 1H), 1.26 (d, 6H).	Ex. # 2
8	$-SO_2{}^nPr$	{1-(propylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	386.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).	Ex. # 2
9	$-SO_2{}^nBu$	{1-(butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).	Ex. # 2
10	$-SO_2{}^tBu$	{1-(tert-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	400.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.48 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).	Ex. # 4
11	$-SO_2NMe_2$	3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3 -d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-sulfonamide trifluoroacetic acid salt	387.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.79 (s, 6H).	Ex. # 2
12		{1-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonyl]-3-[4-(7H- pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	424.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.56 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 2H).	Ex. # 2
13		{3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}acetonitrile	440.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.72 (s,	Ex. # 2

				2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H).	
14		{1-(isobutylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.05 (d, 6H).	Ex. # 2
15		{1-(sec-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.55-1.37 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).	Ex. # 2
16		{1-[(5-methyl-2-thienyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	440.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).	Ex. # 2
17		{1-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.60 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.57 (s, 2H).	Ex. # 2
18		{1-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.50 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.64 (dt, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.58 (s, 2H).	Ex. # 2
19		{1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.65 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.64 (s, 2H).	Ex. # 2

20		{1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	421.1	(400 MHz, d_6-dmso):12.75 (br s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.80 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (dq, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.62 (s, 2H).	Ex. # 2
21		{1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	421.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.66 (br s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (dt, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.62 (s, 2H).	Ex. # 2
22		{1-(cyclopropylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	348.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 0.83-0.71 (m, 4H).	Ex. # 2
23		1-[(1-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile trifluoroacetic acid salt	362.2	(300 MHz, d_6-dmso): 12.82 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.07-4.07 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 2H), 0.54 (s, 2H).	Ex. # 3
24		{1-benzoyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	384.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.46 (d, 1H), 3.74 (s, 2H).	Ex. # 2
25		{1-[(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	399.2	(300 MHz, d_6-dmso): 12.23 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).	Ex. # 3
26		{1-(pyridin-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile	385.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H),	Ex. # 2

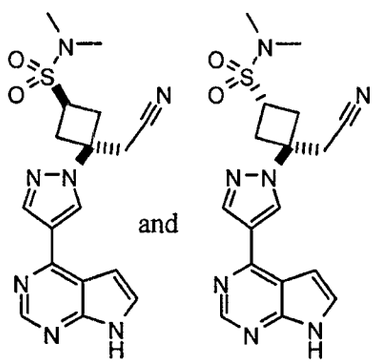
				7.57-7.50 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.46 (d, 1H), 3.73 (s, 2H).	
27		{1-(3-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrim idin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	398.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.67 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	Ex. # 2
28		{1-(4-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrim idin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	398.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.62 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	Ex. # 2
29		3-({3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimi din-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}carbonyl)benzonitrile trifluoroacetic acid salt	409.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.52 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.74 (s, 2H).	Ex. # 2
30		[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(2-thienylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile trifluoroacetic acid salt	390.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.64 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (dd, minor rotamer 1H), 7.88 (dd, major rotamer, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, minor rotamer, 1H), 7.62 (dd, major rotamer, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, major rotamer, 1H), 7.18 (dd, minor rotamer, 1H), 5.23-5.14 (br d, 1H), 4.87 (br d, 1H), 4.69 (br d, 1H), 4.46 (br d, 1H), 3.79 (s, 2H).	Ex. # 2
31		[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile trifluoroacetic acid salt	373.2	(400 MHz, d_6-dmso): 13.07 (br s, 1H), 11.69 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.15-4.35 (br, 4H), 3.78 (s, 2H).	Ex. # 3 Modification A

32		{1-(1H-indol-2-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}a cetonitrile trifluoroacetic acid salt	423.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.91 (br s, 1H), 11.75 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.82 (s, 2H).	Ex. # 3
33		{1-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt	375.0	(400 MHz, d_6-dmso): 12.50 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.83 (d, major rotamer 1H), 8.80 (d, minor rotamer, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, minor rotamer, 1H), 7.15 (d, major rotamer, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.79 (s, 2H).	Ex. # 2
34		{1-(1H-pyrazol-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3 -d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl }acetonitrile trifluoroacetic acid salt	374.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.77 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.78 (s, 2H)	Ex. # 3 Modification A
35		isobutyl 3-(cyanomethyl) -3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate trifluoroacetic acid salt	380.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.53 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.87 (sept, 1H), 0.89 (d, 6H).	Ex. # 2
36		phenyl 3-(cyanomethyl) -3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate trifluoroacetic acid salt	400.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.52 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.85 (br m, 1H), 4.66 (br m, 1H), 4.56 (br m, 1H), 4.39 (br m, 1H), 3.79 (s, 2H).	Ex. # 2
37		benzyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate trifluoroacetic acid salt	414.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.56 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79-7.75 (br m, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.24-7.21 (br m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.60 (br,	Ex. # 2

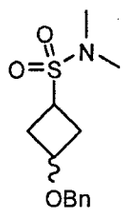
				2H), 4.34 (br, 2H), 3.72 (s, 2H).	
38		3-(cyanomethyl)-N-phenyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxamide trifluoroacetic acid salt	399.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.61 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (br t, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.75 (s, 2H).	Ex. # 2

Where products in Table 1 are referred to as the free base, they were purified using preparative-HPLC/MS (XBridge C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.15% NH_4OH rather than containing 0.1% TFA).

Example 39. cis-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide
and trans-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide



Step 1. cis- and trans-3-(benzyloxy)-N,N-dimethylcyclobutanesulfonamide



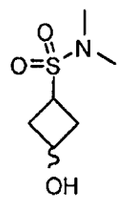
To a solution of methanesulfonamide, N,N-dimethyl- (7.45 g, 60.5 mmol) in tetrahydrofuran (190 mL) at -78 °C was added a solution of 2.50 M of n-butyllithium in

hexane (31 mL, 77.5 mmol) . The reaction was stirred at -78 °C for 45 minutes, was then warmed to 0 °C and stirred for 15 minutes, then was re-cooled to -78 °C. A solution of 2-(benzyloxy)-propane-1,3-diyl bis(4-methylbenzenesulfonate) (prepared as described in Chemical Communications v. 30, pp. 3190-3192 (2006); 29.1 g, 59.3 mmol) in tetrahydrofuran (120 mL) was added dropwise, rapidly. The reaction was stirred at -78 °C for 15 minutes following complete addition, then the bath was removed and the reaction allowed to warm to ambient temperature over 1.5 hours. The solution was re-cooled to -78 °C and 2.50 M of n-butyllithium in hexane (31 mL, 77.5 mmol) was added. After 15 min, the bath was removed and the reaction again allowed to reach ambient temperature and stir for 16 hours. As the reaction was judged incomplete by TLC, it was cooled again to -78 °C and a further portion of 2.50 M of n-butyllithium in hexane (10 mL, 25 mmol) was added. Upon warming to room temperature, the reaction was quenched by the addition of water and the mixture was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with saturated sodium bicarbonate solution followed by brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Flash chromatography, eluting with a gradient of 20-50% ethyl acetate in hexanes afforded desired product. The isomers were characterized separately but were recombined for the subsequent transformation as a mixture of cis and trans isomers (7.06 g, 44%).

Isomer 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H).

Isomer 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.61-2.46 (m, 4H).

Step 2. cis- and trans-3-hydroxy-N,N-dimethylcyclobutanesulfonamide

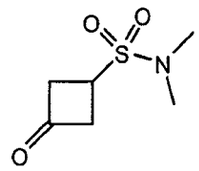


To a mixture of cis- and trans-3-(benzyloxy)-N,N-dimethylcyclobutanesulfonamide (7.06 g, 26.2 mmol) in ethanol (100 mL) was added palladium (2.8 g, 2.6 mmol) (10% on C, wet Degussa type). The mixture was degassed and shaken under 50 psi of hydrogen for 16 hours. The reaction mixture was filtered, and the palladium on carbon was rinsed with ethanol. The filtrate was concentrated to afford a white solid, used without further

purification (4.60 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.71-4.63 (m, 1H, minor isomer), 4.22 (p, 1H, major isomer), 3.83-3.74 (m, 1H, minor isomer), 3.37-3.27 (m, 1H, major isomer), 2.87 (s, 6H, minor isomer), 2.86 (s, 6H, major isomer), 2.85-2.77 (m, 2H, minor isomer), 2.76-2.68 (m, 2H, major isomer), 2.48-2.40 (m, 2H, major isomer), 2.40-2.32 (m, 2H, minor isomer).

Step 3. N,N-dimethyl-3-oxocyclobutanesulfonamide



To a solution of Dess-Martin periodinane (14.3 g, 33.7 mmol) in methylene chloride (200 mL) was added cis- and trans-3-hydroxy-N,N-dimethylcyclobutanesulfonamide (5.75 g, 32.1 mol) in methylene chloride (200 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 16 hours. The volume of DCM was reduced to 100 mL *in vacuo*. This solution was filtered through a plug of basic alumina, rinsing with further DCM. The filtrate was evaporated. The resulting yellow sticky solid was extracted by stirring vigorously with several portions of diethyl ether in succession. The extracts were filtered through a plug of solid sodium carbonate and again filtered through another plug of basic alumina, rinsing finally with an additional small portion of ethyl acetate to afford clean product (4 g, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.89-3.80 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.93 (s, 6H).

Step 4. cis-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide and trans-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide

A mixture of N,N-dimethyl-3-oxocyclobutanesulfonamide (4.0 g, 22 mmol) and (triphenylphosphoranylidene)acetonitrile (6.80 g, 22.6 mmol) in toluene (150 mL) was heated to reflux for 1 hour. The reaction solution was decanted away from insolubles and the solvent removed *in vacuo* to afford crude product, used without further purification in conjugate addition.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.31-5.25 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 4H), 2.89 (s, 6H).

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (7.09 g, 22.5 mmol) and crude 3-(cyanomethylene)-N,N-dimethylcyclobutanesulfonamide (prepared above) in acetonitrile (200 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3.36 mL, 22.5 mmol). The reaction was stirred for 16 hours. The crude product was purified by flash column chromatography, eluting with a gradient of 0-10% MeOH in DCM (dichloromethane). The product collected from this pre-purification was further purified using preparative-HPLC/MS (XBridge C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.15% NH_4OH) to afford a mixture of isomers. The cis- and trans- isomers were separated using a portion of this mixture by the following method: Chiral Technologies Chiralcel OJ column, 30 x 250 mm, 5μ packing material, eluting with 60% ethanol in hexanes at a flow rate of 14.5 mL/min and column loading of 65 mg/injection. Peak 1 so obtained was deprotected by stirring with 20% TFA/DCM for 2 hours, followed by evaporation and dissolving the residue in 4 mL MeOH to which 0.25 mL of ethylenediamine was then added. After stirring for 1 hour, the solvents were removed *in vacuo*, the crude product reconstituted and purified by preparative-HPLC/MS (XBridge C18 column, eluting with a gradient of MeCN/H_2O containing 0.15% NH_4OH) to afford cis-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide.

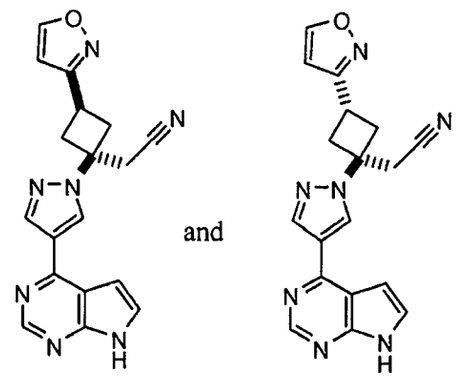
^{1}H NMR (500 MHz, d_6-dmso): δ 12.10 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.25 (p, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 3.80 (s, 6H); LCMS: 386.1.

Peak 2 obtained from the separation of isomers was deprotected and purified by the same method as for Peak 1 to afford trans-3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide.

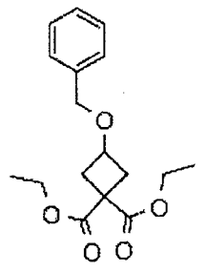
^{1}H NMR (500 MHz, d_6-dmso): δ 12.10 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.18 (p, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 6H); LCMS: 386.0.

Example 40. cis-3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

and trans -3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



Step 1. diethyl 3-(benzyloxy)cyclobutane-1,1-dicarboxylate



To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 4.67 g, 0.117 mol) in 1,4-dioxane (69 mL) was added diethyl malonate (17.7 mL, 0.117 mol) dropwise. The mixture was stirred for 1.5 hours at ambient temperature after complete addition. To this mixture was added [2-bromo-1-(chloromethyl)ethoxy]methylbenzene (prepared according to the procedure found in Organic Letters (2004), 6(11), pp.1853-1856; 32.0 g, 0.121 mol) dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature, then heated at reflux for 16 hours. The mixture was cooled briefly in an ice bath and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 4.67 g, 0.117 mol) was added portionwise. The mixture was heated to reflux for a further 24 hours. Upon cooling to room temperature, the mixture was poured into pH 7 buffer and brine, and the product was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 5-60% ethyl acetate in hexanes afforded product (26.9 g, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.24-4.10 (m, 5H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 6H).

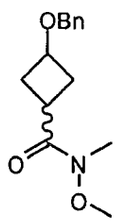
Step 2. cis- and trans-3-(benzyloxy)cyclobutanecarboxylic acid



A solution of diethyl 3-(benzyloxy)cyclobutane-1,1-dicarboxylate (20.0 g, 0.0653 mol) and potassium hydroxide (18 g, 0.32 mol) in ethanol (110 mL) and water (10 mL) was heated to reflux for 2 hours. The basic mixture was washed once with diethyl ether. The ether wash was back extracted with two portions of 1N NaOH. The combined aqueous layers were acidified by the addition of c.HCl and were then extracted with ethyl ether three times. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford the intermediate diacid as a sticky yellow solid which was subsequently azeotroped with toluene. The diacid was heated neat under hyvac (<5 mm Hg) at 190 °C for 1.5 hours to effect decarboxyation to a mixture of cis- and trans- monoacids, used without further purification (13.5 g, 92%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.26 (m, 10H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (p, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.38-2.24 (m, 4H).

Step 3. cis- and trans-3-(benzyloxy)-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide

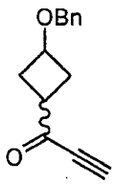


A mixture of 3-(benzyloxy)cyclobutanecarboxylic acid (2.50 g, 12.1 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.18 g, 12.1 mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (5.9 g, 13 mmol) (Advanced ChemTech) and triethylamine (3.7 mL, 27 mmol) in methylene chloride (80 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. The solution was then washed with twice with water, once with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 20-50% ethyl acetate in hexanes afforded product as a mixture of cis- and trans- isomers (1.7 g, 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.24 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.31-4.24 (m,

1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (br s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (br s, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 4H).

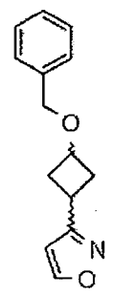
Step 4. cis- and trans-1-[3-(benzyloxy)cyclobutyl]prop-2-yn-1-one



To a solution of 3-(benzyloxy)-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide (1.7 g, 6.8 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) at -78 °C was added 0.5 M of ethynylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (14.3 mL, 7.15 mmol) and the reaction was allowed to warm to ambient temperature over a period of 1 hour. The reaction was quenched by the addition of satd. NH_4Cl solution and the product was extracted with ethyl acetate. The extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford product used without further purification in Step 5.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.21 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H).

Step 5. cis-3-[3-(benzyloxy)cyclobutyl]isoxazole and trans-3-[3-(benzyloxy)cyclobutyl]isoxazole

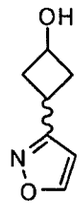


To a solution of 1-[3-(benzyloxy)cyclobutyl]prop-2-yn-1-one (prepared in Step 4) in ethanol (40 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (0.54 g, 7.7 mmol) followed by sodium carbonate (1.48 g, 14.0 mmol). The reaction was stirred for 16 hours. The reaction

was then heated to reflux for 4 hours and cooled. Into the reaction mixture was added water and ethyl acetate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with two further portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 15-50% ethyl acetate in hexanes afforded the product as a mixture of cis- and trans- isomers (520 mg, 33% over the two steps).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.36-7.26 (m, 10H), 6.30 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.75-2.14 (m, 8H).

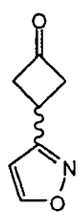
Step 6. cis- and trans-3-isoxazol-3-ylcyclobutanol



A mixture of cis- and trans-3-[3-(benzyloxy)cyclobutyl]isoxazole (0.520 g, 2.27 mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (0.14 g, 0.20 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) and acetic acid (8 mL) was degassed and stirred under an atmosphere of hydrogen (provided by a balloon) for 3 hours. The mixture was filtered, neutralized by the addition of NaOH and extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford product as a mixture of cis- and trans- isomers (320 mg, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H).

Step 7. 3-isoxazol-3-ylcyclobutanone

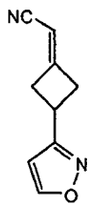


3-Isoxazol-3-ylcyclobutanol (0.316 g, 2.27 mmol), as a mixture of cis- and trans-

isomers, was dissolved in methylene chloride (10 mL) and Dess-Martin periodinane (0.96 g, 2.3 mmol) was added. After stirring for 2 hours, satd. $NaHCO_3$ solution and brine were added, and the mixture was extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 20-50% ethyl acetate in hexanes, afforded product (258 mg, 83%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H).

Step 8. (3-isoxazol-3-ylcyclobutylidene)acetonitrile



Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 75 mg, 1.88 mmol) was added at once to a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (0.33 mL, 2.1 mmol) in tetrahydrofuran (8 mL). After stirring for 5 minutes, a solution of 3-isoxazol-3-ylcyclobutanone (258 mg, 1.88 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added. After 2 hours reaction time, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and brine and the layers separated. The aqueous layer was extracted with two further portions of ethyl acetate and the combined extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The residue was then azeotroped with toluene and the product was used without further purification in Step 9.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.27 (p, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 4H).

Step 9. cis-3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile and trans-3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

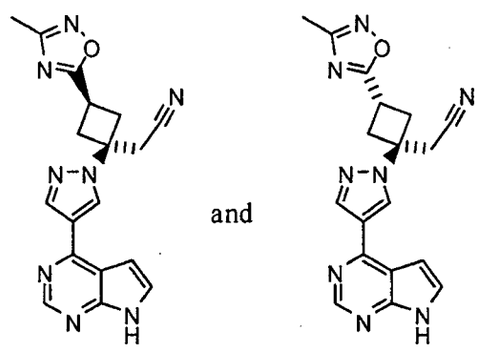
To a solution of (3-isoxazol-3-ylcyclobutylidene)acetonitrile (prepared in Step 8) in acetonitrile (8 mL) was added 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.59 g, 1.9 mmol) followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (280 μL, 1.9 mmol). The reaction was stirred for 72 hours. The acetonitrile was removed *in*

vacuo. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 50-100% ethyl acetate in hexanes, afforded a mixture of cis- and trans- isomers. The mixture was stirred with 20% TFA/DCM (8 mL/32 mL) for 3 hours, and the excess solvents were removed *in vacuo*. The residue was stirred with ethylenediamine (2 mL) in MeOH (40 mL) for 16 hours. Solvents were again removed *in vacuo*. The mixture was purified by preparative-HPLC/MS (XBridge C18 column, mobile phases 20.5-25.5 % of MeCN/H_2O containing 0.1% NH_4OH). Peak 1, cis-3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (185 mg, 28%), Peak 2, trans-3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (85 mg, 13%).

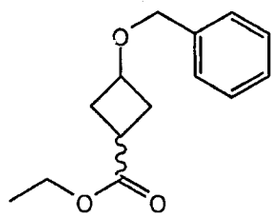
Peak 1, (cis-): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.13 (br s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.85 (p, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 346.1.

Peak 2, (trans-): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.14 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.71 (p, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 346.1.

Example 41. {cis-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetate salt and {trans-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetic acid salt



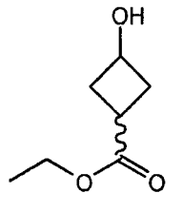
Step 1. cis- and trans-ethyl 3-(benzyloxy)cyclobutanecarboxylate



To a solution of 3-(benzyloxy)cyclobutanecarboxylic acid (5.00 g, 24.2 mmol) (prepared as in Example 6, Step 2) in ethanol (60 mL) was added 0.08 mL c.H_2SO_4. The mixture was heated at gentle reflux for 48 hours. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated *in vacuo*. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 0-20% ethyl acetate in hexanes afforded desired product as a mixture of cis- and trans- isomers (3.91 g, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (p, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.26 (t, 3H), 1.25 (t, 3H).

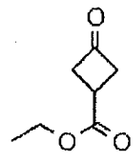
Step 2. cis- and trans-ethyl 3-hydroxycyclobutanecarboxylate



To a solution of cis- and trans-ethyl 3-(benzyloxy)cyclobutanecarboxylate (3.91 g, 16.7 mmol) in ethanol (40 mL) was added palladium (10% on carbon, wet Degussa type) (270 mg, 0.25 mmol). The mixture was degassed and shaken under 50 psi of hydrogen for 16 hours. The reaction mixture was filtered and the solvent removed *in vacuo* to afford product as a mixture of cis- and trans- isomers used without further purification (2.40 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.60-4.52 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 5H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.25 (t, 3H) 1.25 (t, 3H).

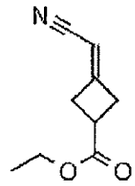
Step 3. ethyl 3-oxocyclobutanecarboxylate



To methylene chloride (100 mL) at -78 °C was added oxalyl chloride (1.79 mL, 21.2 mmol), followed by dimethyl sulfoxide (2.51 mL, 35.3 mmol). After 30 minutes, cis- and trans-ethyl 3-hydroxycyclobutanecarboxylate (2.68 g, 17.6 mol) in methylene chloride (46 mL) was added. The mixture was stirred for 30 minutes at -78 °C. Triethylamine (9.84 mL, 70.6 mmol) was added. The mixture was then allowed to warm to room temperature over 2 hours. Water was added to the reaction mixture, and the layers separated. The organic phase was washed sequentially with 1N HCl, water, saturated sodium bicarbonate solution, brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The product (2.36 g, 94%) was used without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (q, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 3H), 1.29 (t, 3H).

Step 4. ethyl 3-(cyanomethylene)cyclobutanecarboxylate

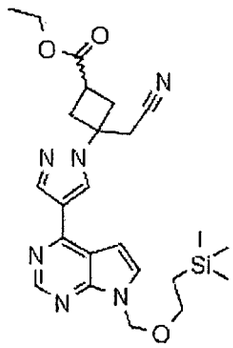


To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.730 g, 18.3 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) at 0 °C was added diethyl cyanomethylphosphonate (3.22 mL, 19.9 mmol), dropwise. The cooling bath was removed and the reaction was allowed to reach room temperature and was stirred at this temperature for 45 minutes. The solution was re-cooled to 0 °C and a solution of ethyl 3-oxocyclobutanecarboxylate (2.36 g, 16.6 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was introduced dropwise. After stirring for 2 hours, water and ethyl ether were added into the reaction. The layers were separated and the aqueous portion extracted with two further portions of ether. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The residue was azeotroped once with toluene to afford product, used without further purification in Step 5.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.23-5.20 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.25-3.02 (m, 5H), 1.28 (t,

3H).

Step 5. ethyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarboxylate



To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5.23 g, 16.6 mmol) and ethyl 3-(cyanomethylene)cyclobutanecarboxylate (prepared in Step 4) in acetonitrile (40 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.48 mL, 16.6 mmol). The mixture was stirred for 136 hours at room temperature. The solvent was removed *in vacuo*. Flash column chromatography, eluting with a gradient of 50-90% ethyl acetate in hexanes afforded product as a mixture of cis- and trans- isomers (4.53 g, 52% over the two steps).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 4H), 4.17 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.54 (t, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.28-2.80 (m, 10H), 3.19 (s, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.92 (t, 4H), -0.06 (s, 18H); LCMS $(M+H)^+$: 481.1.

Step 6. {cis-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidn-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetate salt and {trans-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidn-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetate salt

To a solution of cis- and trans-ethyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarboxylate (2.25 g, 3.98 mmol) in tetrahydrofuran (55 mL) and water (18 mL) was added a solution of lithium hydroxide (0.48 g, 20 mmol) in a small amount of water.

The reaction was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was cooled in an ice bath and c.HCl was added to achieve a pH of 5. The product was extracted with three portions of ethyl acetate. The extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated to afford the product as a mixture of cis- and trans- isomers, which was used without further purification. LCMS $(M+H)^+$: 453.1.

To a mixture of 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarboxylic acid prepared above (50.0 mg, 0.11 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (3.0 mg, 0.022 mmol), and N-hydroxyethanimidamide (prepared according to the procedure found in J. Org. Chem., 2003, 68(19), pp. 7316-7321) (8.2 mg, 0.11 mmol) in N,N-dimethylformamide (0.5 mL) and N,N-diisopropylethylamine (96 μL, 0.55 mmol) was added O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (42 mg, 0.110 mmol) (Advanced ChemTech) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Additional sub-stoichiometric quantities of O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and N-hydroxyethanimidamide were added and the reaction was continued for a further 24 hours. The reaction was then heated to 110 °C for 1 hour to complete cyclization. Into the reaction was added saturated sodium bicarbonate solution and the product was extracted with four portions of ethyl acetate. The extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The crude product mixture was stirred in DCM containing 20% TFA for 2 hours, and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in 1.5 mL of methanol and 0.3 mL ethylenediamine and was stirred for 2 hours. The reaction mixture was purified by preparative-HPLC/MS (SunFire C18 column, eluting with a gradient of H_2O/MeCN containing 0.1% TFA), which resolved the cis- (6 mg, 10%) and trans- (5 mg, 8%) isomers and afforded each product as the trifluoroacetic acid salt.

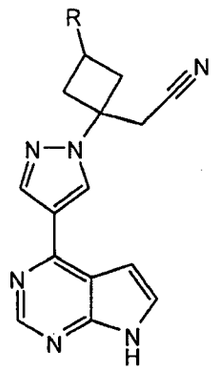
Cis- isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.39 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 361.1.

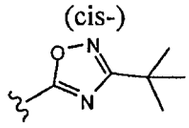
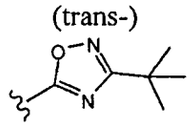
Trans- isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.36 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 361.0.

Additional oxadiazoles were prepared according to Example 41, using different amidoximes (prepared according to the procedure found in J. Org. Chem. 2003, 68(19), pp.

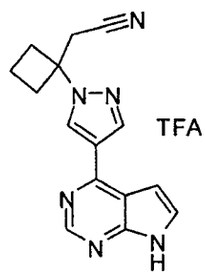
7316-7321) in Step 6, and are found in Table 2.

Table 2



Ex. No.	-R	Name	MS $(M+H)^+$	^1H NMR (δ)	Method of Preparation
42a	(cis-) 	{cis-3-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetate salt	403.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.61 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.06 (p, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).	Ex. # 41
42b	(trans-) 	{trans-3-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile trifluoroacetate salt	403.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.54 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 3.96 (p, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).	Ex. # 41

Example 43. 1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile trifluoroacetic acid salt



Step 1. cyclobutylideneacetonitrile.

To a solution of 1.0000 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (19.2 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (3.26 mL, 0.0202

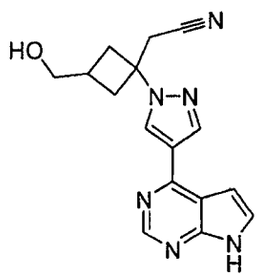
mol) in tetrahydrofuran (24.52 mL, 0.3023 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of cyclobutanone (1.37 mL, 0.0183 mol) in tetrahydrofuran (4.90 mL, 0.0605 mol). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried and evaporated to dryness. The crude mixture was used directly in next step (1.30 g, 76.25%).

Step 2. 1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.030 g, 0.000095 mol) in acetonitrile (0.60 mL, 0.011 mol) was added cyclobutylideneacetonitrile (0.0177 g, 0.000190 mol), followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.0142 mL, 0.0000951 mol). The resulting mixture was stirred at rt overnight. After evaporation to dryness, the residue was purified on silica gel to give the desired Micheal addition product. LCMS (M+H) 409.1.

The crude residue made above was dissolved in 0.2 mL of dichloromethane and treated with 0.4 mL of TFA at rt for 30 min. After evaporation to dryness, the residue was treated with 50 μL of ethylenediamine in 1 mL of methanol at rt for 30 min. The resulting mixture was purified on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.1% TFA) to give the tilted product as TFA salt, LCMS calculated for $C_{15}H_{15}N_6(M+H)^+$: 279.1; Found: 279.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.68(1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.78 (1H, m), 7.25 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.93 (1H, m) ppm.

Example 44. cis- and trans-3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.



Step 1. diisopropyl 3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-dicarboxylate.

Diisopropyl malonate (72 g, 0.38 mol) was added dropwise, under nitrogen, to a stirred suspension of sodium hydride (17 g, 0.42 mol) in dry N,N-dimethylformamide (140 mL, 1.8 mol) at a rate such that the temperature was maintained below 70 °C. On cessation of hydrogen evolution, 1,3-dibromo-2,2-dimethoxypropane (50 g, 0.2 mol) was added in one portion and the mixture heated at 140 °C for 48 h. The cooled mixture was poured into sat. solution of ammonium chloride (300 mL), extracted with hexane. The organic layer was washed with sat. sodium bicarbonate, brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to dryness. The residue was distilled under vacuum (oil pump) to afford the desired cyclobutane compound (31 g, 56.32%). bp 92-94°C/0.01mm). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.02 (2H, sept., J = 6.4 Hz), 3.12 (6H, s), 2.66 (4H, s), 1.11 (12H, d, J = 6.4 Hz) ppm.

Step 2. 3-oxocyclobutanecarboxylic acid.

Diisopropyl 3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-dicarboxylate (31 g, 0.11 mol) was heated with 78 mL of 20% HCl at reflux for 60 h. After cooling, the solution was continuously extracted with ether for 18 h. The ether was removed at a reduced pressure, leaving a yellow oil, which crystallized on standing to give the titled acid (10.4 g, 84.78%).

Step 3. methyl 3-oxocyclobutanecarboxylate.

A solution of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (7.17 g, 0.0347 mol) in methylene chloride (8 mL, 0.1 mol) was added dropwise to a stirred mixture of 3-oxocyclobutanecarboxylic acid (3.6 g, 0.032 mol), methanol (2.6 mL, 0.063 mol) and 4-dimethylaminopyridine (3.08 g, 0.0252 mol) in methylene chloride (20 mL, 0.2 mol). The mixture was stirred at rt for 24 h, then filtered through Celite. The filtrate was washed with 0.5 M HCl and sat. sodium bicarbonate, dried and concentrated to dry. The residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 40% EtOAc in hexane, to give the desired ester (3.26 g, 80.64%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.78 (s, 3H), 3.43~3.20 (5H, m) ppm.

Step 4. methyl 3-(cyanomethylene)cyclobutanecarboxylate.

To a solution of 1.0000 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (26.7 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (4.53 mL, 0.0280 mol) in tetrahydrofuran (50 mL, 0.6 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled at 0 °C again. To the reaction mixture was a solution of methyl 3-oxocyclobutanecarboxylate (3.26 g, 0.0254 mol) in tetrahydrofuran (20 mL, 0.3 mol). The reaction was allowed to warm

up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water, brine, dried and evaporated to dryness. The crude mixture was purified on silica gel, eluting with 0 to 40% EtOAc in hexane, to give the desired product (3.12 g, 81.12%). LCMS calculated for $C_8H_{10}NO_2(M+H)^+$: 152.1; Found: 152.3.

Step 5. methyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarboxylate.

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.01 g, 0.00637 mol) in acetonitrile (4.0E1 mL, 0.77 mol) was added methyl 3-(cyanomethylene)cyclobutanecarboxylate (1.93 g, 0.0127 mol), followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.953 mL, 0.00637 mol). The resulting mixture was stirred at 50 °C overnight. After evaporation to dryness, the residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 100% EtOAc in hexane, to give the desired Micheal addition product as a mixture of cis- and trans- isomers (2.12 g, 71.3%). LCMS calculated for $C_{23}H_{31}N_6O_3Si(M+H)^+$: 467.2; Found: 467.4.

Step 6. 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

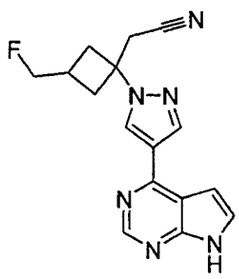
To a mixture of methyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarboxylate (7.0 g, 0.015 mol) in tetrahydrofuran (100 mL, 1 mol) was added lithium tetrahydroborate (0.327 g, 0.0150 mol) at 0 °C. The reaction was then heated at 50 °C for 3 h. To the reaction was added 60 mL of methanol. The resulting mixture was heated at 50 °C for another 15 min, then evaporated to dryness. The residue was treated with 1 N HCl, then neutralized with solid sodium bicarbonate, extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 100% EtOAc, to give the desired product as cis- and trans- mixture (5.85 g, 88.91%). LCMS calculated for $C_{22}H_{31}N_6O_2Si(M+H)^+$: 439.2; Found: 439.4.

Step 7. 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

To 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.030 g, 0.000068 mol) was added

1.5 mL of TFA. The reaction was stirred at rt for 30 min, then evaporated to dryness. The crude mixture was dissolved in 1 mL of methanol and treated with 60 μL of ethylenediamine at rt for 5 h. The resulting mixture was purified on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.766 min, LCMS calculated for $C_{16}H_{17}N_6O(M+H)^+$: 309.1; Found: 309.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11(1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6), 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.69 (1H, br s), 3.47 (2H, s), 3.41 (2H, br s), 2.53 (2H, m), 2.37 (2H, m) ppm. Second peak retention time 0.805 min, LCMS calculated for $C_{16}H_{17}N_6O(M+H)^+$: 309.1; Found: 309.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11(1H, br s), 8.80 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.78 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 3.47 (2H, br t, J = 5.2 Hz), 3.36 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.29 (2H, m) ppm.

Example 45. cis- and trans-3-(fluoromethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

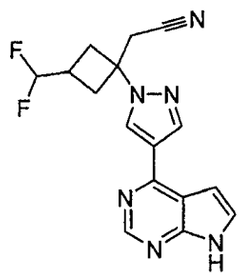


To a mixture of 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.050 g, 0.00011 mol) in methylene chloride (3.10 mL, 0.0483 mol) in a plastic bottle was added 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanyl)ethanamine (63.0 μL, 0.000342 mol) followed by ethanol (1 μL, 0.00002 mol). The reaction was stirred at rt overnight, then evaporated to drynes to yield the fluorinated product. LCMS (M+H) 441.1.

To the residue from above was added 3 mL of TFA. The reaction was stirred at rt for 30 min, then evaporated to dryness. The crude mixture was dissolved in 1 mL of methanol and treated with 60 μL of ethylenediamine at rt for 5 h. The resulting mixture was purified on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing

0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.973 min on analytic LCMS [Waters SunFire HPLC column (C18, 2.1x50 mm, 5 μM), injection volumn 2 μL, flow rate 3 mL/min, gradient from 2 to 80% B in 3 minutes (A = water with 0.025% TFA; B = acetonitrile)], LCMS calculated for $C_{16}H_{16}FN_6(M+H)^+$: 311.1; Found: 311.3. Second peak retention time 1.006 min on analytic LCMS, LCMS calculated for $C_{16}H_{16}FN_6(M+H)^+$: 311.1; Found: 311.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.53 (2H, dd, J = 5.5 and 47.5 Hz), 3.38 (2H, s), 2.97 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.39 (2H, m) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ -221.84 (td, J = 47.5 and 21.0 Hz) ppm.

Example 46. cis- and trans-3-(difluoromethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.



Step 1. 3-formyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

Dimethyl sulfoxide (0.194 mL, 0.00274 mol) was added to a solution of oxalyl chloride (0.145 mL, 0.00171 mol) in methylene chloride (6.384 mL, 0.09959 mol) at -78 °C. After 10 min, 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.500 g, 0.00114 mol) in methylene chloride (12.77 mL, 0.1992 mol) was added and the resultant mixture was stirred at -78 °C for 30 min. Triethylamine (0.794 mL, 0.00570 mol) was then added and the mixture was stirred for 5 h with the temperature allowed to gradually warm up to rt. After quenching with water, the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layers were combined, washed with brine, dried and evaporated to dry. The residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 100% EtOAc in hexane, to give the desired aldehyde (430 mg, 86%). LCMS calculated for $C_{22}H_{29}N_6O_2Si(M+H)^+$: 437.2; Found: 437.4.

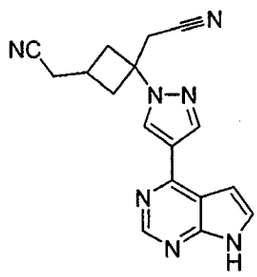
Step 2. 3-(difluoromethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-

yl]cyclobutylacetonitrile.

To a mixture of 3-formyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.285 g, 0.000653 mol) in methylene chloride (6 mL, 0.09 mol) in a plastic bottle was added 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanyl)ethanamine (0.481 mL, 0.00261 mol) followed by ethanol (8 μL, 0.0001 mol). The reaction was stirred at rt overnight, then evaporated to dryness. LCMS (M+H) 459.4.

To the residue made above was added 3 mL of TFA. The reaction was stirred at rt for 30 min, then evaporated to dryness. The crude mixture was dissolved in 3 mL of methanol and treated with ethylenediamine (0.22 mL, 0.0033 mol) at rt for 5 h. The resulting mixture was purified on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.935 min, LCMS calculated for $C_{16}H_{15}F_2N_6(M+H)^+$: 329.1; Found: 329.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.20 (1H, td, J = 57.0 and 4.0 Hz), 3.57 (2H, s), 2.98 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.52 (2H, m) ppm. Second peak retention time 0.974 min, LCMS calculated for $C_{16}H_{15}F_2N_6(M+H)^+$: 329.1; Found: 329.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.78 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.25 (1H, td, J = 57.0 and 4.5 Hz), 3.41 (2H, s), 3.01 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.56 (2H, m) ppm.

Example 47. cis- and trans-2,2'-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3-diyl]diacetonitrile.



Step 1. 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylmethyl methanesulfonate.

To a mixture of 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.122 g, 0.000278 mol) in methylene chloride (2 mL, 0.04 mol) was added triethylamine (0.0775 mL, 0.000556

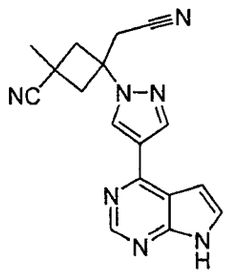
mol) followed by methanesulfonyl chloride (0.0478 g, 0.000417 mol) at 0 °C. The reaction was stirred at rt overnight, quenched with water, extracted with dichloromethane. The organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, then evaporated to dryness. The crude mixture was used directly in next step (138 mg, 96.02%). LCMS calculated for $C_{23}H_{33}N_6O_4SSi(M+H)^+$: 517.2; Found: 517.4.

Step 2. 2,2'-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3-diyl]diacetonitrile.

A mixture of 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylmethyl methanesulfonate (0.138 g, 0.000267 mol) and potassium cyanide (0.0870 g, 0.00134 mol) in N,N-dimethylformamide (1.0 mL, 0.013 mol) was heated at 65 °C overnight. After cooled to rt, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, then evaporated to dryness. LCMS (M+H) 448.4.

The crude product made above was treated with 1 mL of TFA at rt for 30 min, then evaporated to dryness. The resulting residue was treated with 0.1 mL of ethylenediamine in 1 mL of MeOH at rt overnight. The mixture was applied on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give two isomers at a ratio of 3:2. First peak retention time 0.869 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Found 318.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.72 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.52 (2H, s), 2.79 (2H, br s), 2.68 (1H, m), 2.61 (2H, br s), 2.60 (2H, br s) ppm. Second peak retention time 0.919 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Found 318.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.40 (2H, s), 3.07 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.70 (1H, m), 2.34 (2H, m) ppm.

Example 48. cis- and trans-3-(cyanomethyl)-1-methyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile.



Step 1. 1-methyl-3-methylenecyclobutanecarbonitrile

To a mixture of 3-methylenecyclobutanecarbonitrile (5.00 g, 0.0537 mol) (from Bepharm Ltd., China) in tetrahydrofuran (200 mL, 2 mol) was added 2.00 M of lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran (32.2 mL) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 30 min, methyl iodide (4.18 mL, 0.0671 mol) was added. The reaction was stirred at -78 °C for 30 min, then allowed to warm up to rt, quenched with ammonium chloride, then extracted with ether. The combined organic layers were washed with water, brine, dried, and evaporated to dryness. The crude residue was used directly in next step.

Step 2. 1-methyl-3-oxocyclobutanecarbonitrile.

A mixture of water (60 mL, 3 mol) and 1,4-dioxane (200 mL, 2 mol), 1-methyl-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (5.75 g, 0.0537 mol), and 0.2 M of osmium tetraoxide in water (1 mL) was stirred for 5 min, during which time the mixture became brown. While the temperature was maintained at room temperature, sodium periodate (24.1 g, 0.113 mol) was added in portions over a period of 30 min. The mixture was stirred overnight. The mixture was extracted with dichloromethane and combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents, the crude product was used directly in next step (5.50 g, 93.92%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.74 (2H, m), 3.16 (2H, m), 1.75 (3H, s) ppm.

Step 3. 3-(cyanomethylene)-1-methylcyclobutanecarbonitrile.

To a solution of 1.0 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (52.9 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (8.98 mL, 0.0555 mol) in tetrahydrofuran (90 mL, 1 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled at 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 1-methyl-3-oxocyclobutanecarbonitrile (5.50 g, 0.0504 mol) in tetrahydrofuran (40 mL, 0.6 mol). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water,

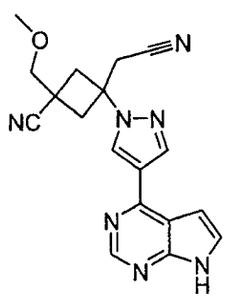
brine, dried and evaporated to dryness. The crude mixture was purified on silica gel, eluting with 0 to 60% EtOAc in hexane, to give the desired product (3.12 g, 46.84%). LCMS calculated for $C_8H_9N_2(M+H)^+$:133.1; Found: 133.1.

Step 4. 3-(cyanomethyl)-1-methyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile.

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.030 g, 0.000095 mol) in acetonitrile (0.5 mL, 0.01 mol) was added 3-(cyanomethylene)-1-methylcyclobutanecarbonitrile (0.0126 g, 0.0000951 mol), followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.0142 mL, 0.0000951 mol). The resulting mixture was stirred at rt overnight, then evaporated to dryness. LCMS (M+H) 448.4.

The crude mixture was treated with 1 mL of TFA (trifluoroacetic acid) at rt for 1 h, and evaporated to dryness. The residue was stirred with 0.050 mL of ethylenediamine in 1 mL of methanol at rt overnight. The reaction mixture was applied on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.916 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Found 318.4.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.93 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.48 (2H, dd, J = 2.0 and 12.5 Hz), 3.45 (2H, s), 2.74 (2H, dd, J = 2.0 and 12.5 Hz), 1.62 (3H, s) ppm. Second peak retention time 0.988 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Found 318.4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.52 (2H, s), 3.12 (4H, m), 1.45 (3H, s) ppm.

Example 49. cis- and trans-3-(cyanomethyl)-1-(methoxymethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile.



Step 1. 1-(methoxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile

To a mixture of 3-methylenecyclobutanecarbonitrile (1.00 g, 0.0107 mol) in tetrahydrofuran (40 mL, 0.5 mol) was added 2.00 M of lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran (6.44 mL) at -78 °C. After stirred at -78 °C for 30 min, to the resulting mixture was added chloromethyl methyl ether (1.02 mL, 0.0134 mol). The reaction was stirred at -78 °C for 30 min, then allowed to warm up to rt, quenched with ammonium chloride, then extracted with ether. The combined organic layers were washed with water, brine, dried, and evaporated to dryness. The crude residue was used directly in next step.

Step 2. 1-(methoxymethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile.

A mixture of water (2 mL, 0.1 mol) and 1,4-dioxane (7 mL, 0.08 mol), 1-(methoxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (0.294 g, 0.00214 mol), and 0.2 M of osmium tetraoxide in water (0.04 mL) was stirred for 5 min, during which time the mixture became brown. While the temperature was maintained at room temperature, sodium periodate (0.963 g, 0.00450 mol) was added in portions over a period of 30 min. The mixture was stirred overnight. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents, the crude product was used directly in next step (298 mg, 99.92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.70 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, m), 3.38 (2H, m) ppm.

Step 3. 3-(cyanomethylene)-1-(methoxymethyl)cyclobutanecarbonitrile

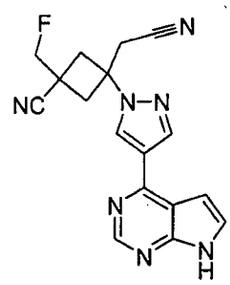
To a solution of 1.0000 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (2.25 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (0.381 mL, 0.00236 mol) in tetrahydrofuran (4 mL, 0.05 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 1-(methoxymethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile (0.298 g, 0.00214 mol) in tetrahydrofuran (2 mL, 0.02 mol). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water, brine, dried and evaporated to dryness. The crude mixture was used directly in next step. LCMS calculated for $C_9H_{11}N_2O(M+H)^+$:163.1; Found: 163.1.

Step 4. 3-(cyanomethyl)-1-(methoxymethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile.

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.256 g, 0.000812 mol) in acetonitrile (5 mL, 0.1 mol) was added 3-(cyanomethylene)-1-(methoxymethyl)cyclobutanecarbonitrile (0.166 g, 0.00102 mol), followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.153 mL, 0.00102 mol). The resulting mixture was stirred at rt overnight, and evaporated to dryness. LCMS (M+H) 478.4.

The crude mixture from above was treated with 1 mL of TFA at rt for 1 h, then evaporated to dryness. The residue was stirred with 0.050 mL of ethylenediamine in 1 mL of methanol at rt overnight. The reaction mixture was applied on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.969 min, LCMS calculated for $C_{18}H_{18}N_7O(M+H)^+$: m/z = 348.2; Found: 348.4. Second peak retention time 0.986 min, LCMS calculated for $C_{18}H_{18}N_7O(M+H)^+$: 348.2; Found: 348.4.

Example 50. cis- and trans-3-(cyanomethyl)-1-(fluoromethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile



Step 1. 1-(hydroxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile.

To a mixture of 1-(methoxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (1.40 g, 0.0102 mol) in methylene chloride (30 mL, 0.4 mol) was added 1.0 M of boron tribromide in methylene chloride (12.8 mL) at -78 °C. The reaction was stirred at rt for 2 h, quenched with aq. sodium bicarbonate, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness to give the desired product (1.26 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.81 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.10 (2H, m), 2.59 (2H, m) ppm.

Step 2. 1-(fluoromethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile

To a mixture of 1-(hydroxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (0.252 g, 0.00205 mol) in methylene chloride (20 mL, 0.3 mol) in a plastic bottle was added 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanyl)ethanamine (1.13 mL, 0.00614 mol) followed by ethanol (20 μL, 0.0004 mol). The reaction was stirred at rt overnight, then quenched with aq. sodium bicarbonate, and extracted with dichloromethane. The extracts were combined and washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate, and evaporated to dryness. The residue was used directly in next step.

Step 3. 1-(fluoromethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile.

A mixture of water (2 mL, 0.1 mol) and 1,4-dioxane (6 mL, 0.08 mol), 1-(fluoromethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (0.256 g, 0.00204 mol), and 0.2 M of osmium tetraoxide in water (0.04 mL) was stirred for 5 min, during which time the mixture became brown. While the temperature was maintained at room temperature, sodium periodate (0.919 g, 0.00430 mol) was added in portions over a period of 30 min.The mixture was stirred overnight. The mixture was extracted with EtOAc and combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents, the crude product was used directly in next step.

Step 4. 3-(cyanomethylene)-1-(fluoromethyl)cyclobutanecarbonitrile

To a solution of 1.0 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (2.15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (0.364 mL, 0.00225 mol) in tetrahydrofuran (4 mL, 0.04 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 1-(fluoromethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile (0.260 g, 0.00204 mol) in tetrahydrofuran (2 mL, 0.02 mol). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water then brine, dried, and evaporated to dryness. The crude mixture was used directly in next step.

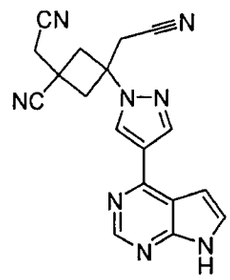
Step 5. 3-(cyanomethyl)-1-(fluoromethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.256 g, 0.000812 mol) in acetonitrile (5 mL, 0.1 mol) was added 3-(cyanomethylene)-1-(fluoromethyl)cyclobutanecarbonitrile (0.153 g, 0.00102 mol), followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.153 mL, 0.00102 mol). The resulting mixture was stirred at rt overnight, evaporated to dry. LCMS (M+H) 465.4.

The crude mixture was treated with 1 mL of TFA at rt for 1 h, and evaporated to dryness. The residue was stirred with 0.050 mL of ethylenediamine in 1 mL of methanol at rt overnight. The reaction mixture was applied on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.939 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{15}FN_7(M+H)^+$: 336.1; Found: 336.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08(1H, br s), 8.97 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.81 (2H, d, J = 46.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.44 (2H, m), 2.90 (2H, m) ppm. Second peak retention time 0.978 min, LCMS calculated for $C_{17}H_{15}FN_7(M+H)^+$: 336.1; Found: 336.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.58 (2H, d, J = 46.4 Hz), 3.58 (2H, s), 3.26 (2H, m), 3.09 (2H, m) ppm.

Example 51. cis- and trans-1,3-bis(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile



Step 1. (1-cyano-3-methylenecyclobutyl)methyl methanesulfonate.

To a mixture of 1-(hydroxymethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (0.756 g, 0.00614 mol) in methylene chloride (20 mL, 0.3 mol) was added triethylamine (1.28 mL, 0.00921 mol) followed by methanesulfonyl chloride (0.594 mL, 0.00767 mol) at 0 °C. The reaction was stirred at rt for 1 h, quenched with water, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, brine, and then dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The residue was used directly in next step.

Step 2. 1-(cyanomethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile.

A mixture of (1-cyano-3-methylenecyclobutyl)methyl methanesulfonate (0.41 g, 0.0020 mol) and potassium cyanide (0.66 g, 0.010 mol) in N,N-dimethylformamide (5 mL, 0.06 mol) was heated at 65 °C overnight. After diluting with water, the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine, dried and evaporated to dry. The residue was used directly in next step.

Step 3. 1-(cyanomethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile.

A mixture of water (2 mL, 0.1 mol) and 1,4-dioxane (6 mL, 0.08 mol), 1-(cyanomethyl)-3-methylenecyclobutanecarbonitrile (0.270 g, 0.00204 mol), and 0.2 M of osmium tetraoxide in water (0.04 mL) was stirred for 5 min, during which time the mixture became brown. While the temperature was maintained at room temperature, sodium periodate (0.919 g, 0.00430 mol) was added in portions over a period of 30 min. The mixture was stirred overnight. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents, the crude product was used directly in next step.

Step4. 1-(cyanomethyl)-3-(cyanomethylene)cyclobutanecarbonitrile.

To a solution of 1.0 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (2.15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (0.364 mL, 0.00225 mol) in tetrahydrofuran (4 mL, 0.04 mol). The reaction was warmed to rt and then cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 1-(cyanomethyl)-3-oxocyclobutanecarbonitrile (0.274 g, 0.00204 mol) in tetrahydrofuran (2 mL, 0.02 mol). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt overnight. After quenching with water, the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water and brine, then dried and evaporated to dryness. The crude mixture was used directly in next step.

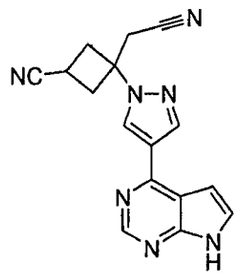
Step 5. 1,3-bis(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile

To a solution of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.256 g, 0.000812 mol) in acetonitrile (5 mL, 0.1 mol) was added 1-(cyanomethyl)-3-(cyanomethylene)cyclobutanecarbonitrile (0.161 g, 0.00102 mol),

followed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.153 mL, 0.00102 mol). The resulting mixture was stirred at rt overnight, evaporated to dry. LCMS (M+H) 473.4.

The crude mixture was treated with 1 mL of TFA at rt for 1 h, then evaporated to dryness. The residue was stirred with 0.050 mL of ethylenediamine in 1 mL of methanol at rt overnight. The reaction mixture was applied on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.883 min, LCMS calculated for $C_{18}H_{15}N_8(M+H)^+$: 343.1; Found: 343.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.12(1H, br s), 8.98 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.56 (2H, d, J = 13.2), 3.46 (2H, s), 3.42 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 13.2 Hz) ppm. Second peak retention time 0.897 min, LCMS calculated for $C_{18}H_{15}N_8(M+H)^+$: 343.1; Found: 343.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.07 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.27 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (2H, m) ppm.

Example 52. cis and trans-3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile



Step 1. 3-oxocyclobutanecarbonitrile.

A mixture of water (40 mL, 2 mol) and 1,4-dioxane (100 mL, 1 mol), 3-methylenecyclobutanecarbonitrile (3.30 g, 0.0354 mol) (commercially available from Bepharma Ltd., China), and 0.2 M of osmium tetraoxide in water (0.7 mL) was stirred for 5 min, during which time the mixture became brown. While the temperature was maintained at room temperature, sodium periodate (15.9 g, 0.0744 mol) was added in portions over a period of 30 min. The mixture was stirred for an additional 1.5 h, then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated to give a solid (2.04 g, 60.54%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.58 (4H, m),

3.25 (1H, m) ppm.

Step 2. 3-(cyanomethylene)cyclobutanecarbonitrile

To a solution of 1 M of potassium tert-butoxide in THF (67.4 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (11.4 mL, 0.0706 mol) in tetrahydrofuran (100 mL, 1 mol). The reaction mixture was warmed up to room temperature and cooled to 0 °C again. To the resulting mixture, a solution of 3-oxocyclobutanecarbonitrile (6.10 g, 0.0641 mol) in tetrahydrofuran (20 mL, 0.2 mol) was added. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 2 hours. After quenching with water, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column, eluting with 0-10% MeOH/dichloromethane to give the titled product (5.40 g, 71.26%). LCMS (M+Na) 141.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.14 (3H, m) ppm.

Step 3. 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile

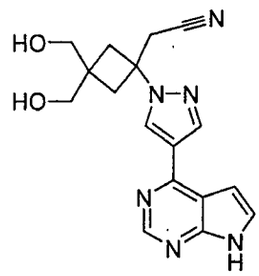
3-(Cyanomethylene)cyclobutanecarbonitrile (120 mg, 0.0010 mol) was combined with 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.1 g, 0.0003 mol) in acetonitrile (2 mL, 0.04 mol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (6 μL, 0.00004 mol) under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature over the weekend. After evaporation to dryness, the crude mixture was purified by flash column, eluting with 0 to 10% MeOH in dichloromethane, to give the desired product. LCMS (M+H) 434.4.

Step 4. 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile.

A 500 mL round bottom flask fitted with stir bar, condenser, and nitrogen inlet, was charged with acetonitrile (16.3 mL, 0.311 mol), water (1.4 mL, 0.078 mol) and 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile (1.00 g, 0.00231 mol). The solution was homogeneous. After adding lithium tetrafluoroborate (2.21 g, 0.0231 mol), the resulting mixture was heated to reflux overnight, then charged with 7.2 M of ammonium hydroxide in water (1.2 mL) in portions over a period of 5 minutes at room temperature to adjust pH to 9-

10. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. Solid was removed by filtration and the filtrate was diluted with acetonitrile, water, and MeOH. The resultant mixture was purified on Waters XBridge HPLC column (C18, 30x100 mm, 5 μM), with injection volume 5 mL (~50 mg/injection) and flow rate 60 mL/min, at gradient 10-28% B in 12 minutes (A = water with 0.15% NH_4OH; B = acetonitrile with 0.15% NH_4OH), to give the desired products as free bases. First peak retention time 0.826 min at Waters SunFire HPLC column (C18, 2.1x50 mm, 5 μM) with injection volumn 2 μL and flow rate 3 mL/min, at gradient from 2 to 80% B in 3 minutes (A = water with 0.025% TFA; B = acetonitrile). LCMS calculated for $C_{16}H_{14}N_7(M+H)^+$: 304.1; Found 304.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.82 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.59 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.86 (2H, m) ppm. Second peak retention time 0.864 min at the same SunFire column HPLC condition, LCMS calculated for $C_{16}H_{14}N_7(M+H)^+$: 304.1; Found 304.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.50 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.24 (2H, m), 3.00 (2H, m) ppm.

Example 53. 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



Step 1. diisopropyl 3-oxocyclobutane-1,1-dicarboxylate.

A mixture of diisopropyl 3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-dicarboxylate (3 g, 0.01 mol) in 20 mL of trifluoroacetic acid-water (95:5) was stirred at 0 °C for 4 h. The reaction was diluted with EtOAc, washed with water, saturated $NaHCO_3$ solution, and brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give crude product (2.4 g) as yellow oil, which was used directly in the next step. H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.07 (2H, h, J = 6.8 Hz), 3.54 (4H, s), 1.23 (12H, d, J = 6.8 Hz) ppm.

Step 2. diisopropyl 3-(cyanomethylene)cyclobutane-1,1-dicarboxylate

To a mixture of 1.0000 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (17 mL) and THF (10 mL) was added dropwise, at 0 °C, diethyl cyanomethylphosphonate (2.7 mL, 0.017 mol). The reaction was warmed to rt and 30 min later cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of diisopropyl 3-oxocyclobutane-1,1-dicarboxylate (2.7 g, 0.011 mol) in THF (10 mL). The reaction was allowed to warm up to rt gradually and stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched with saturated aq. NH_4Cl and the organic solvent was reduced. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-35% EtOAc/Hex) to give the desired product (2.65 g) as light yellow oil.

Step 3. diisopropyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,1-dicarboxylate

Diisopropyl 3-(cyanomethylene)cyclobutane-1,1-dicarboxylate (2.65 g, 0.00999 mol) was combined with 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 0.003 mol) in acetonitrile (10 mL) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.5 mL, 0.003 mol) was added under N_2. The mixture was heated at 50 °C overnight. The reaction was concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-50% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.3 g) as colorless oil. LCMS calculated for $C_{29}H_{41}N_6O_5Si(M+H)^+$: 581.3; Found: 581.4.

Step 4. 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

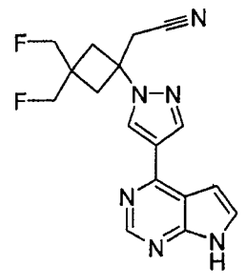
Diisopropyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,1-dicarboxylate (0.3 g, 0.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL, 180 mmol) and lithium tetrahydroborate (0.017 g, 0.77 mmol) was added at 0 °C. The reaction was then heated to 50 °C for 30 min. To the reaction was added MeOH (10 mL). The reaction was held at 50 °C for 15 min, then stripped to near dryness. The residue was treated with 1N HCl, then neutralized with solid $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between water and EtOAc. The phases were separated and the aq. phase was washed with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, then brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-100% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.145 g, 60%) as colorless oil.

LCMS calculated for $C_{23}H_{33}N_6O_3Si(M+H)^+$: 469.2; Found: 469.4.

Step 5. 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

3,3-Bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.022 g, 0.000046 mol) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min and evaporated to dryness. The residue was then mixed with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) in MeOH (1 mL) for 2 h. The reaction was concentrated and purified on prep. LCMS (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired product as free base. LCMS calculated for $C_{17}H_{19}N_6O_2(M+H)^+$: 339.2; Found: 339.3. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.62 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.36 (2H, s), 2.80 (2H, d, J = 13.8 Hz), 2.54 (2H, d, J = 13.8 Hz) ppm.

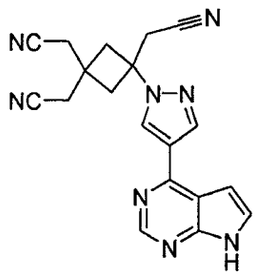
Example 54. 3,3-bis(fluoromethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



A solution of 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.03 g, 0.00006 mol) in dichloromethane (3 mL), contained in a Teflon bottle equipped with a nitrogen inlet tube and stirring bar, was treated with 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanyl)ethanamine (0.06 mL, 0.0004 mol) at rt. Ethanol (0.003 mL, 0.00006 mol) was added, and the mixture was stirred at rt overnight. The resultant mixture was concentrated and puified with prep LCMS (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the corresponding fluorinated product, which was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min. After

evaporation to dryness, the resultant residue was mixed with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) in MeOH (1 mL) at rt for 2 h. The reaction was evaporated to dry and the residue was purified with prep. LCMS (pH=10) to give the desired porduct. LCMS calculated for $C_{17}H_{17}F_2N_2$ $(M+H)^+$: 343.1; Found: 343.4. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.55 (1H, br s), 8.86 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.40 (1H, m), 6.82 (1H, m), 4.54 (2H, d, J = 47.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 47.4 Hz), 3.14 (2H, s), 2.96 (2H, d, J = 13.8 Hz), 2.72 (2H, d, J = 13.8 Hz) ppm.

Example 55. 2,2',2''-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3,3-triyl]triacetonitrile



Step 1. (3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)dimethanol

At 0 °C, to a solution of diisopropyl 3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-dicarboxylate (3.0 g, 0.010 mol) in THF (20 mL) was added 2.0 M of lithium tetrahydroaluminate in tetrahydrofuran (16 mL) slowly with stirring. The mixture was stirred for 2 h, allowing warm up to rt. At 0 °C, to the reaction was added dropwise water (1.2 mL), 15% NaOH solution (1.2 mL) and water (3.6 mL) successively and the resultant mixture was stirred for 20 min at rt. The mixture was filtered and the filtrate was concentration to give the desired product (1.64 g, 89%) as colorless oil which was used directly in the next step without purification.

Step 2. (3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)bis(methylene) dimethanesulfonate

To a mixture of (3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)dimethanol (1.64 g, 0.00931 mol) and triethylamine (7.8 mL, 0.056 mol) in dichloromethane (10 mL) was added methanesulfonyl chloride (2.2 mL, 0.028 mol) dropwise at 0 °C. The resultant mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude mesylate product (2.95 g, 95.4%) as brown oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38 (4H, s), 3.14 (6H, s), 3.02 (6H, s), 2.10 (4H,

s) ppm.

Step 3. 2,2'-(3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)diacetonitrile

To a solution of (3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)bis(methylene) dimethanesulfonate (2.9 g, 0.0087 mol) in DMSO (10 mL) was added potassium cyanide (1.7 g, 0.026 mol) and 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane (6.9 g, 0.026 mol). The reaction was stirred at 60 °C over night. The reaction was quenched with water, extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude product (2 g) as brown oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.14 (6H, s), 2.78 (4H, s), 2.11 (4H, s) ppm.

Step 4. 2,2'-(3-oxocyclobutane-1,1-diyl)diacetonitrile

To a mixture of 2,2'-(3,3-dimethoxycyclobutane-1,1-diyl)diacetonitrile (2 g, 0.01 mol) in acetone (5 mL) was added p-toluenesulfonic acid (1 g, 0.006 mol). The mixture was stirred at rt over weekend. The reaction was neutralized with aq. saturated $NaHCO_3$ solution, extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give a crude product as brown oil.

Step 5. 2,2',2''-cyclobutane-1,1-diyl-3-ylidenetriacetonitrile

To a solution of 1.0 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (5.1 mL) was added dropwise at 0 °C diethyl cyanomethylphosphonate (0.82 mL, 0.0051 mol). The reaction was warmed to rt and 30 min later cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 2,2'-(3-oxocyclobutane-1,1-diyl)diacetonitrile (0.5 g, 0.003 mol) in THF (5 mL). The reaction was allowed to warm up to rt gradually and stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched with saturated aq. NH_4Cl, then extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give a brown oily crude product, which was used directly in the next step.

Step 6. 2,2',2''-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3,3-triyltriacetonitrile

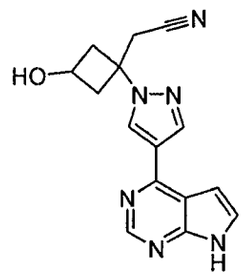
The crude 2,2',2''-cyclobutane-1,1-diyl-3-ylidenetriacetonitrile (1 g, 0.006 mol) was combined with 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.2 g, 0.0006 mol) in acetonitrile (10 mL) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-

ene (0.1 mL, 0.001 mol) was added under nitrogen. The mixture was heated at 50 °C over night. The reaction was concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-100% EtOAc/Hex) to give the desired product as light brown oil. LCMS calculated for $C_{25}H_{31}N_8OSi(M+H)^+$: 487.2; Found: 487.4.

Step 7. 2,2',2''-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3,3-triyltriacetonitrile

2,2',2''-1-[4-(7-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3,3-triyltriacetonitrile (0.03 g, 0.00006 mol) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min and then evaporated to dryness. The residue was mixed with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) in MeOH (1 mL) at rt for 1 h. The reaction was evaporated to dryness and the residue was purified with prep. LCMS (pH=10) to give the desired product. LCMS calculated for $C_{19}H_{17}N_8(M+H)^+$: m/z = 357.1; Found: 357.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.06 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.46 (2H, s), 3.03 (2H, s), 2.97 (2H, d, J = 15.2 Hz), 2.76 (2H, s), 2.57 (2H, d, J = 15.2 Hz) ppm.

Example 56. cis- and trans-3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



Step 1. N-methoxy-N-methyl-3-oxocyclobutanecarboxamide

To a mixture of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.2 g, 0.054 mol), and 3-oxocyclobutanecarboxylic acid (4.0 g, 0.035 mol) in dichloromethane (30 mL) was added N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (10.0 g, 0.052 mol), 1-hydroxybenzotriazole (7.1 g, 0.052 mol) followed by triethylamine (34 mL, 0.24 mol) at 0 °C. The mixture was stirred at rt over night, then quenched with water. The mixture was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over $MgSO_4$, concentrated and purified

with Combiflash (silica gel, 0-5% for 30 min followed by 5-20% EtOAc/Hex) to give the desired product (4.3 g, 78%) as light yellow oil. LCMS calculated for $C_7H_{12}NO_3(M+H)^+$: 158.1; Found: 158.3.

Step 2. 3-hydroxy-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide

N-Methoxy-N-methyl-3-oxocyclobutanecarboxamide (1 g, 0.006 mol) was dissolved in methanol (8 mL, 0.2 mol). To the mixture, sodium borohydride (0.2 g, 0.006 mol) was added. The reaction was stirred at rt for 1 h. To the reaction mixture was added 1N aq. HCl to adjust the pH to 2. The mixture was concentrated, then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude product (1.4 g) as light yellow oil. LCMS calculated for $C_7H_{14}NO_3(M+H)^+$: 160.0; Found: 160.3.

Step 3. 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide

Into a solution of 3-hydroxy-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide (0.6 g, 0.004 mol in DMF (10 mL) was added tert-butylchlorodiphenylsilane (3 mL, 0.01 mol), followed by 1H-imidazole (1 g, 0.02 mol). The mixture was stirred at rt over night. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with sat. $NaHCO_3$, water and brine. The organic layers were dried over $MgSO_4$, concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-30% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.7 g, 50%) as cis- and trans-isomer mixtures. LCMS calculated for $C_{23}H_{32}NO_3Si(M+H)^+$: 398.2 ; Found: 398.1.

Step 4. 1-(3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutyl)ethanone

A solution of 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide (0.7 g, 0.002 mol) in ether (10 mL) was added into 3.0 M of methylmagnesium iodide in ether (3 mL) slowly under N_2. The reaction was stirred and heated to reflux for 2 h. The mixture was quenched with ice and the ether layer separated. The aq. layer was acidified with 1N HCl and extracted several times with ether. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-30% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.6 g) as colorless oil. LCMS calculated for $C_{22}H_{29}O_2Si(M+H)^+$: 353.2; Found: 353.3.

Step 5. 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutyl acetate

To a stirred solution of 1-(3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutyl)ethanone (0.65 g, 0.0018 mol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C was added sodium bicarbonate (0.39 g,

0.0046 mol) and m-chloroperbenzoic acid (1.0 g, 0.0046 mol) with stirring. The reaction was stirred at rt over night. LCMS showed incomplete reaction, another 2.5 eq. of mCPBA and $NaHCO_3$ were added and the reaction was stirred for another day. The reaction was quenched with 20% aq. $Na_2S_2O_3$ solution (50 mL) and stirred for a further 30 min at rt, then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified on silica gel with Combiflash (silica gel, 0-10% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.3 g, 40%) as colorless oil. LCMS calculated for $C_{22}H_{29}O_3Si(M+H)^+$: 369.2; Found: 369.4.

Step 6. 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutanol

To a solution of 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutyl acetate (0.27 g, 0.00073 mol) in THF (5 mL) and MeOH (3 mL) was added 1.0 M of lithium hydroxide in water (10 mL). The reaction was stirred at rt for 1 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated to give crude alcohol product (0.3 g) as colorless oil, which was directly used in next step without further purification. LCMS calculated for $C_{20}H_{26}O_2NaSi(M+Na)^+$: 349.2; Found: 349.3.

Step 7. 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutanone

A solution of oxalyl chloride (0.1 mL, 0.001 mol) in dichloromethane (2 mL) under N_2 was cooled to -78 °C. Dimethyl sulfoxide (0.2 mL, 0.002 mol) was added dropwise. On complete addition, the reaction was stirred for 15 min. A solution of crude 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutanol (0.2 g, 0.0006 mol) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 45 min at -78 °C. Triethylamine (0.5 mL, 0.004 mol) was added dropwise and the reaction was stirred for 15 minutes. The reaction was then allowed to warm to rt, quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give crude ketone (0.27 g) as yellow oil, which was directly used in the next step without further purification. LCMS calculated for $C_{20}H_{25}O_2Si(M+H)^+$: 325.12; Found: 325.3.

Step 8. (3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutylidene)acetonitrile

To 1.0 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (1.2 mL) was added dropwise, at 0 °C, diethyl cyanomethylphosphonate (0.19 mL, 0.0012 mol). The reaction was warmed to rt and 30 min later cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of

3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutanone (0.25 g, 0.00077 mol) in THF (5 mL). The reaction was allowed to warm up to rt gradually and stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched with saturated aq. NH4Cl, extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated. The resultant residue was purified with Combiflash (silica gel, 0-20% EtOAc/Hex) to give the desired product (0.2 g) as colorless oil. LCMS calculated for $C_{22}H_{26}NOSi(M+H)^+$: 348.1 Found: 348.3.

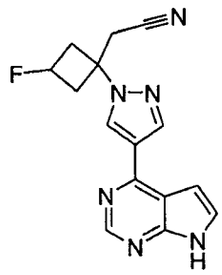
Step 9. {3-Hydroxy-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile

(3-[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxycyclobutylidene)acetonitrile (0.15 g, 0.00043 mol) was combined with 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.14 g, 0.00043 mol) in acetonitrile (5 mL) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.064 mL, 0.00043 mol) was added under nitrogen. The mixture was heated to 50 °C over night. LCMS showed a peak with m/z of 425.4, indicating a de-silyl reaction occurred simultaneously during the Micheal addition. The reaction was concentrated and purified on combiflash (silica gel, 0-100% EtOAc/Hex) to yield the desired produt. LCMS (M+H) 425.4.

Step 10. 3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

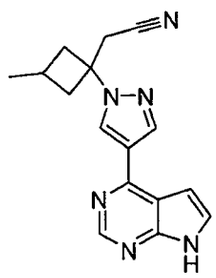
3-Hydroxy-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.020 g, 0.000046 mol) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min and evaporated to dry. The resultant residue was mixed with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) in MeOH (1 mL) for 2 h. The reaction was concentrated and purified on prep. LCMS (pH=10) to give 2 isomers of the desired products. First peak retention time 0.714 min, LCMS calculated for $C_{15}H_{15}N_6O(M+H)^+$: 295.1; Found: 295.3. Second peak retention time 0.750 min, LCMS calculated for $C_{15}H_{15}N_6O(M+H)^+$: 295.1; Found: 295.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.37 (1H, s), 3.34 (2H, s), 3.22 (2H, m), 2.48 (2H, m) ppm.

Example 57. 3-fluoro-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



A solution of 3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.01 g, 0.00003 mol) (a mixture of cis/trans isomers) in dichloromethane (3 mL), contained in a Teflon bottle equipped with a nitrogen inlet tube and stirring bar, was treated with 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanyl)ethanamine (0.03 mL, 0.0002 mol) at rt. Ethanol (0.002 mL, 0.00003 mol) was added, and the mixture was stirred at rt over weekend. The reaction was evaporated to dry and the residue was purified with prep. HPLC (pH=10) to give a mixture of two isomers. LCMS calculated for $C_{15}H_{14}FN_6(M+H)^+$: 297.1; Found: 297.3.

Example 58. 3-methyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile



Step 1. 3-(bromomethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

To an ice-cooled mixture of 3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (1.0 g, 0.0023 mol) and carbon tetrabromide (1.1 g, 0.0034 mol) in DMF (7 mL) was added triphenylphosphine (0.90 g, 0.0034 mol) and the mixture was stirred at this temp. for 30 min. To the resulting dark brown solution was added saturated aq. $NaHCO_3$ (5 mL) followed by water (5 mL) and the mixture was extracted with

dichloromethane. The organic layers were combined, washed with water, dried over Na_2SO_4, concentrated and purified with combiflash (silica gel, 0-40% EtOAc/Hex) to give the desired product (1.0 g, 87%) as light yellow solid. LCMS calculated for $C_{22}H_{30}BrN_6OSi(M+H)^+$: 501.1: Found: 501.3.

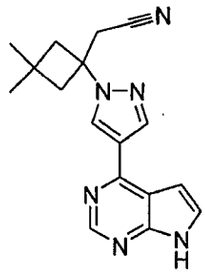
Step 2. 3-methyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

3-(Bromomethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.65 g, 0.0013 mol) was reacted with sodium tetrahydroborate (0.096 g, 0.0026 mol) in DMF (5.2 mL) (~0.5 M) at rt under nitrogen for 3h. The reaction was quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give a yellow oil, the desired product as cis- and trans-isomer mixtures. LCMS calculated for $C_{22}H_{31}N_6OSi(M+H)^+$: 423.2; Found: 423.4.

Step 3. 3-methyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

To a mixture of 3-methyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.5 g, 0.001 mol) in acetonitrile (8.07 mL, 0.154 mol) and water (0.70 mL, 0.039 mol) was added lithium tetrafluoroborate (1.10 g, 0.0114 mol). The solution was warmed to reflux at 100 °C over 5 days. Charged 7.2 M of ammonium hydroxide in water (0.59 mL) in portions over a period of 5 minutes at rt adjusting pH to 9-10. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was filtered and the filtrate was diluted with acetonitrile, water and MeOH and purified with prep. HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the first isomer with retention time 1.057 min, LCMS calculated for $C_{16}H_{17}N_6(M+H)^+$: 293.2; Found: 293.3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.07(1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.16 (2H, s), 2.77 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz) ppm; then the second isomer with retention time 1.107 min; LCMS calculated for $C_{16}H_{17}N_6(M+H)^+$: 293.2; Found: 293.3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.21(1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.07 (2H, s), 3.05 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.26 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm.

Example 59. 3,3-dimethyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.



Step 1. 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,1-diylbis(methylene) dimethanesulfonate.

To a mixture of 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.06 g, 0.0001 mol) and triethylamine (0.1 mL, 0.0008 mol) in dichloromethane (3 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.03 mL, 0.0004 mol) slowly. The resultant mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction was diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, concentrated. The residue was purified on Combiflash (silica gel, 0-100% EtOAc/Hex) to give the desired product (60 mg, 75%) as white solid. LCMS calculated for $C_{25}H_{37}N_6O_7S_2Si(M+H)^+$: 625.2; Found: 625.3.

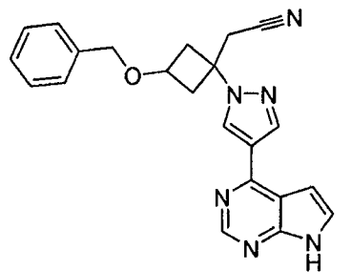
Step 2. 3,3-dimethyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile

3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,1-diylbis(methylene) dimethanesulfonate (0.06 g, 0.0001 mol) was reacted with sodium tetrahydroborate (0.02 g, 0.0004 mol) in DMF (0.8 mL) (~0.5 M) at 65 °C under nitrogen for 2h. The reaction was quenched with water, and extracted with dichloromethane. The organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, concentrated. The residue was purified with Combiflash (silica gel, 0-60% EtOAc/Hex) to give the desired prouct. LCMS calculated for $C_{23}H_{33}N_6OSi(M+H)^+$: 437.2; Found: 437.4.

Step 3. 3,3-dimethyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

3,3-Dimethyl-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.020 g, 0.000046 mol) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min and then evaporated to dry. The residue was then shaked with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) in MeOH (1 mL) for 2 h. The reaction was concentrated and purified on prep HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give the desired prodcut. LCMS calculated for $C_{17}H_{19}N_6(M+H)^+$: 307.2; Found: 307.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.35 (2H, s), 2.75 (2H, d, J = 14 Hz), 2.33 (2H, d, J = 14.0 Hz), 1.22 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm.

Example 60. cis- and trans-3-(benzyloxy)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.



Step 1. [2-bromo-1-(bromomethyl)ethoxy]methylbenzene

1-Bromo-2,3-epoxypropane (28 mL, 0.33 mol) and benzyl bromide (39 mL, 0.33 mol) was mixed with mercury(II) chloride (0.04 g, 0.0002 mol). The mixture was heated slowly to 155-160 °C and stirred over night. The reaction mixture was then cooled to room temperature, purified with Combiflash (silica gel, 100% hexanes) to give the desired product (63 g, 62%) as a clear oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (5H, m), 4.71 (2H, s), 3.82 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.60 (4H, d, J = 4.8 Hz) ppm.

Step 2. ([3-(methylsulfinyl)-3-(methylthio)cyclobutyl]oxymethyl)benzene.

2.5 M of n-butyllithium in hexane (19 mL) was added to a solution of (methylsulfinyl)(methylthio)methane (5.0 g, 0.040 mol) in THF (10 mL) dropwise at -10 °C

and the mixture was stirred for 3 h. To the resultant solution was added dropwise [2-bromo-1-(bromomethyl)ethoxy]methylbenzene (4.9 g, 0.016 mol) at -70 °C over 30 min. The mixture was stirred at this temperature for 3 h and then at rt over night. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with water. The aqueous phases were extracted with dichloromethane. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified with Combiflash (silica gel, 0-55% EtOAc/Hex) to give the desired product (2.4 g, 56%) as brown oil. LCMS (M+Na) 293.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (5H, m), 4.45 (2H, s), 4.33 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.12 (3H, s) ppm.

Step 3. 3-(benzyloxy)cyclobutanone.

([3-(methylsulfinyl)-3-(methylthio)cyclobutyl]oxymethyl)benzene (2.4 g, 0.0089 mol) was dissolved in Et_2O (40 mL) and 35% perchloric acid (1.8 mL) was added. The resulting mixture was stirred at rt overnight. To the reaction mixture was added solid $NaHCO_3$ and $MgSO_4$ and stirred for a while. The insoluble solid was filtered off. The filtrate was conentrated and purifide with combiflash (silica gel, 100% dichloromethane) to give the desired product (0.7 g) as light yellow oil. LCMS calculated for $C_{11}H_{13}O_2(M+H)^+$: 177.1. Found: 177.3.

Step 4. [3-(benzyloxy)cyclobutylidene]acetonitrile.

To a mixture of 1.0000 M of potassium tert-butoxide in tetrahydrofuran (0.68 mL) and THF (5 mL) was added, at 0 °C, diethyl cyanomethylphosphonate (0.11 mL, 0.00068 mol) dropwise. The reaction was warmed to rt and 30 min later cooled to 0 °C again. To the reaction mixture was added a solution of 3-(benzyloxy)cyclobutanone (0.1 g, 0.0006 mol) in THF (5 mL). The reaction was stirred over night, allowing warmed up to rt. The reaction was quenched with saturated aq. NH_4Cl solution, extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness. The crude product was used directly in next step without further purification.

Step 5. 3-(benzyloxy)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

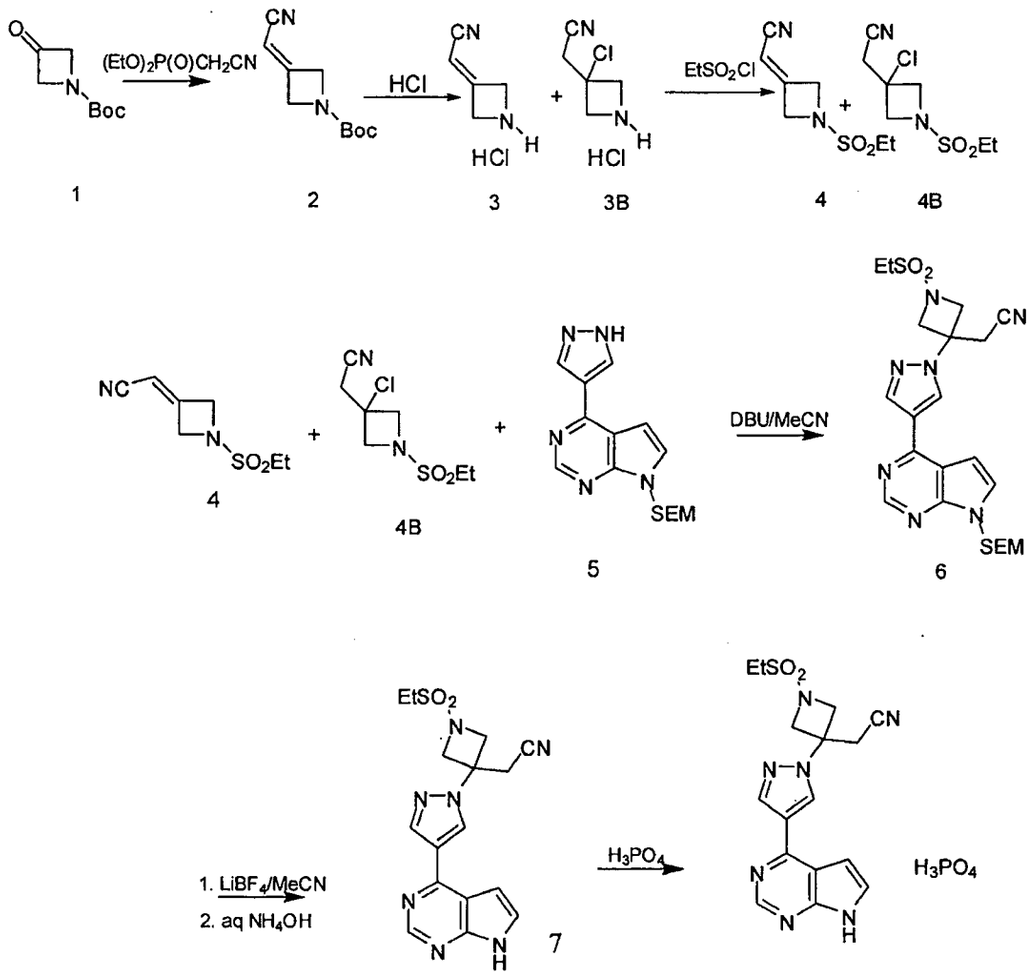
To a mixture of [3-(benzyloxy)cyclobutylidene]acetonitrile (0.1 g, 0.0005 mol) and 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.1 g,

0.0003 mol) in acetonitrile (5 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.05 mL, 0.0003 mol) under nitrogen. The mixture was heated at 50 °C overnight, then concentrated under reduced pressure. The residue was purified with combiflash (silica gel, 0-55% EtOAc/Hex) to give the desired prodcuct as cis- and trans-isomer mixture. LCMS calculated for $C_{28}H_{35}N_6O_2Si(M+H)^+$: 515.3; Found: 515.4.

Step 6. 3-(benzyloxy)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile.

3-(Benzyloxy)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile (0.024 g, 0.000046 mol) was treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL, 0.006 mol) at rt for 30 min, then evaporated to dry. The residue was dissolved in MeOH (1 mL) and treated with ethylenediamine (0.2 mL, 0.003 mol) at rt for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue purified on prep. HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.15% NH_4OH) to give 2 isomers of the desired products. First peak retention time 1.406 min; LCMS calculated for $C_{22}H_{21}N_6O(M+H)^+$: 385.2; Found: 385.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.33 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.43 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.43 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.74 (2H, m) ppm. Second peak retention time 1.474 min, LCMS calculated for $C_{22}H_{21}N_6O(M+H)^+$: 385.2; Found: 385.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.34 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.44 (2H, s), 4.14 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.16 (2H, m), 2.44 (2H, m) ppm.

Example 61. Large scale preparation of {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile phosphoric acid salt



Step. 1 tert-Butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (2).

Diethyl cyanomethyl phosphonate (745 g, 4.20 mol, 1.20 eqiv) and anhydrous THF (9 L) was added to a four-neck flask equipped with thermowell, addition funnel and nitrogen protection tube. The solution was cooled with an ice-methanol bath to -14 °C and a 1.0 M solution of *t*-BuOK in THF (3.85 L, 3.85 mol, 1.1 equiv) was added over 20 min keeping the temperature <-5 °C. The mixture was stirred for 3 hr at -10 °C and a solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-azetidinone (**1**, 600 g, 3.50 mol) in THF (2 L) was added over 2 hr while keeping the reaction temperature < -5 °C. The reaction mixture was stirred at -5 to -10 °C over 1 hr and then slowly warmed up to room temperature and stirred at room temperature for overnight. The reaction mixture was then diluted with water (4.5 L) and saturated brine (4.5 L) and extracted with ethyl acetate (2 x 9 L). The combined organic layers were combined and washed with brine (6 L), dried over anhydrous Na_2SO_4. The organic solvent was

removed under reduced pressure, diluted with dichloromethane (4 L) and adsorbed onto silica gel (1.5 kg). The product was purified by flash column chromatography (SiO_2, 3.5 kg × 2), each column was eluted with (8 L of heptane, 8 L of 5% AcOEt/heptane, 12 L of 10% AcOEt/heptane, 40 L of 25% AcOEt/heptane) to give the pure *tert*-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**2**, 414.7 g, 679.8 g theoretical, 61% yield) as white solid. For **2**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 4.62 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 5.41 (m, 1H).

Step 2. 2-(1-(Ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (4).

tert-Butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**2**, 1000 g, 5.2 mol) was diluted with acetonitrile (7 L) and 3 N aqueous HCl (7 L). This resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. When TLC showed the reaction was deemed complete, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residual solids were then suspended in acetonitrile (12 L) and cooled to 5°C. Diisopropyethyl amine (2.7 L, 15. 6 mol, 3 equiv) was slowly added to the suspension while keeping the temperature < 15°C. The homogeneous solution was allowed to cool to 5°C and ethanesulfonyl chloride (730 mL, 7.73 mol, 1.5 equiv) was added over 1 h while keeping the reaction temperature < 15°C. The resulting solution was allowed to slowly warm to room temperature and stirred at room temperature for overnight. The additional amount of ethanesulfonyl chloride (100 ml, 1.05 mol, 0.2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 2 h at room temperature. After the reaction was deemed complete, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a volume of about 4 L. This solution was then placed in a 50 L separatory funnel, diluted with dichloromethane (10 L) and washed with half saturated brine (10 L). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (5 L). The combined organic layers were dried over sodium sulphate and absorbed onto silica gel (1 Kg) under reduced pressure. The material was then loaded onto a silica gel column (2.5 Kg) and eluted with 20 % ethyl acetate in heptane (40 L), 40 % ethyl acetate in heptane (80 L) and finally 60 % ethyl acetate in heptane (40 L) to afford pure 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**4**, 567 g, 968.4 g theoretical, 58.6 % yield) as a off-white solid. For **4**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 5.41 (m, 1H); MS: *m/z* calcd. 187.05; found: 187.1.

Step 3. 2-(1-(Ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (4) and 2-(3-chloro-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (4B).

tert-Butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**2**, 82 g, 0.42 mol) was added to THF (850 mL) and the resulting solution was cooled to 0°C before a 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (850 mL, 3.38 mol, 8.0 equiv) was added over 1 h while keeping the temperature < 5°C. The resulting reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred at room temperature for 18 h. When the reaction was deemed complete, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was placed under high vacuum for an additional 3 h before being treated with THF (900 mL) and diisopropylethylamine (183 mL, 1.06 mol, 2.5 equiv) at room temperature. The resulting solution was then cooled to 0°C and ethanesulfonyl chloride (56 mL, 0.59 mol, 1.4 equiv) was added while keeping the reaction temperature < 5°C. The ice bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. When TLC indicated the reaction was complete, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (1 L) and washed with saturated brine (1 L). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 500 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane and absorbed onto silica gel (150 g). This mixture was purified by column chromatography (1.5 Kg silica gel) eluting with heptane (4 L), 10 % EtOAc in heptane (4 L), 20 % EtOAc in heptane (8L), 30 % EtOAc in heptane (12 L), and finally with 40 % EtOAc in heptane (12 L) to afford 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**4**) and 2-(3-chloro-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**4B**) as a off-white solid (58.1 g, 68% yield), which was found to be an approximately one to one mixture of compound **4** and **4B**. For **4**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 5.41 (m, 1H); MS: *m/z* calcd. 187.05; found: 187.1. For **4B**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.1 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.37 (d, 2H); MS: *m/z* calcd. 222.9; found: 222.9.

Step 4. 2-(1-(Ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (6).

To a solution of 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**4**) and 2-(3-chloro-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**4B**) obtained from the previous reaction as an approximate one to one mixture (**4** and **4B**, 184 g, 919 mmol, 1.2 equiv) and 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**5**, 241 g,

766 mmol) in acetonitrile (6 L) was added DBU (137 mL, 919 mmol, 1.2 equiv) dropwise over 30 min at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred overnight at room temperature. When the reaction was deemed complete, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in 6 L of ethyl acetate and 2 L of acetonitrile at 40°C and the solution was washed with a mixture of brine (3 L) and water (1 L). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 1.6 L). The combined organic layers were washed with brine (1.6 L) and the solvent was removed under reduced pressure. Toluene (2 L) was added to the residue and the azeotropic distillation was repeated under reduced pressure. The residue was triturated with MTBE (1.5 L, methyl t-butyl ether) and the solids were collected by filtration. The brown solid was dissolved completely in ethyl acetate (3 L) at 50°C before the solution was treated with charcoal (30 g) and silica gel (30 g). The resulting mixture was stirred at 45 °C for 1 h before being filtered hot through celite. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated with MTBE (3 L). The solids were collected by filtration and washed with MTBE (1 L). The solids were then completely dissolved in isopropanol (8.8 L) at 70°C, and the resulting solution was gradually cooled down to room temperature with stirring for overnight. The solids were collected by filtration, washed with isopropanol (1.3 L) and heptane (2 x 490 mL), and dried in an oven overnight to afford 2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**6**, 327 g, 384.3 g theoretical, 85% yield) as an off-white solid. For **6**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 9H), 0.99 (m, 2H), 1.49 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 5.76 (s, 2 H), 6.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS: *m/z* calcd. 502.20; found: 502.3.

Step 5. 2-(3-(4-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (7).

To a solution of 2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**6**, 327 g, 655 mmol) in acetonitrile (3 L) and water (300 mL) was added $LiBF_4$ (614 g, 6.55 mol, 10.0 equiv). The resulting reaction mixture was stirred at 75°C for overnight. The reaction mixture was cooled to 0°C before a solution of ammonium hydroxide (NH_4OH, 570 mL) in water (2.2 L) was added slowly to keep the temperature below 10°C (pH 9-10). The mixture was stirred at room temperature for overnight. When the reaction was deemed complete, water (10 L)

was added and the resulting mixture was vigorously stirred for 3 h at room temperature. The solids were collected by filtration, washed with water (6.7 L) and heptane (6.7 L), and dried in vacuum oven at 45°C over the weekend. The dried solid was then dissolved in 20 % MeOH in dichloromethane (12 L), and was purified by column chromatography on 1.3 Kg of silica gel eluting with a 20 % MeOH in dichloromethane solution (18L) to afford 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**7**, 204 g, 243.3 g theoretical, 83.8% yield) as an off-white solid. For **7**: ^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 1.25 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.65 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H); MS: *m/z* calcd. 372.12; found: 372.0.

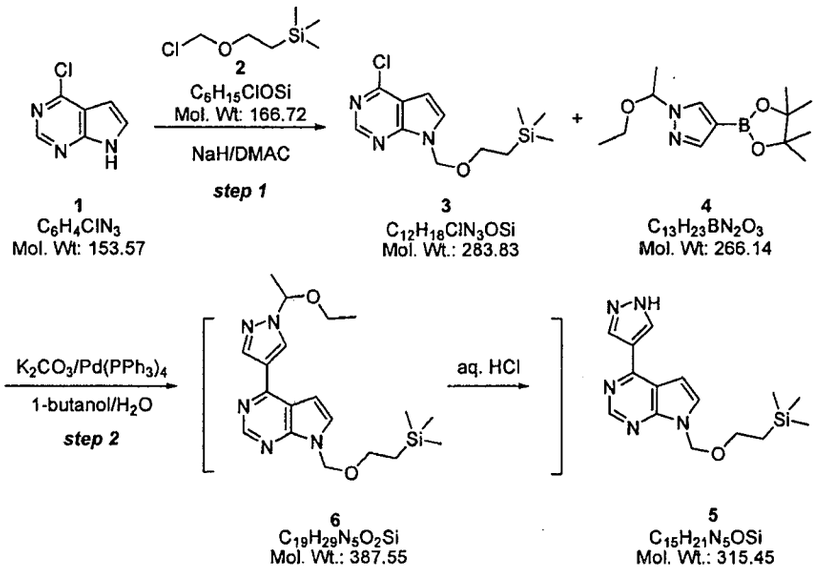
Step 6. 2-(3-(4-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphoric acid salt.

To a solution of 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**7**, 204 g, 550 mmol) in acetonitrile (5.1 L) and ethanol (1.6 L) was added a solution of phosphoric acid (67.4 g, 688 mmol, 1.25 equiv) in ethanol (800 mL) slowly over 30 min at 70°C. The resulting reaction mixture was stirred at 70°C for 2 h before being gradually cooled to room temperature with stirring for overnight. The solids were collected by filtration, washed with acetonitrile (160 mL) and dried in vacuum oven at 45°C for 6 h to afford 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphoric acid salt (240 g, 258.2 g theoretical, 93% yield) as a white solid. For final product: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 1.25 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H); MS: *m/z* calcd. 372.12; found: 372.0.

Example 62. 4-Chloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (3).

To a flask equipped with a nitrogen inlet, an addition funnel, a thermowell, and the mechanical stirrer was added 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (1, 600 g, 3.91 mol) and *N*,*N*-dimethylacetimide (DMAC, 9.6 L) at room temperature. The mixture was cooled to 0 - 5 °C in an ice/brine bath before solid sodium hydride (NaH, 60 wt%, 174 g, 4.35 mol, 1.1 equiv) was added in portions at 0 - 5 °C. The reaction mixture went to a dark solution during

15 minutes. Trimethylsilylethoxymethyl chloride (2, SEM-Cl, 763 mL, 4.31 mol, 1.1 equiv) was then added slowly via an addition funnel at a rate that the internal reaction temperature did not exceed 5 °C. The reaction mixture was then stirred at 0 - 5 °C for 30 minutes. When the reaction was deemed complete determined by TLC and HPLC, the reaction mixture was quenched by water (1 L). The mixture was then diluted with water (12 L) and MTBE (8 L). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with MTBE (8 L). The combined organic layers were washed with water (2 x 4 L) and brine (4 L) and dried over sodium sulfate (Na_2SO_4). The solvents were removed under reduced pressure. The residue was then dissolved in heptane (2 L), filtered and loaded onto a silica gel (SiO_2, 3.5 Kg) column eluting with heptane (6 L), 95% heptane/ethyl acetate (12 L), 90% heptane/ethyl acetate (10 L), and finally 80% heptane/ethyl acetate (10 L). The fractions containing the pure desired product were combined and concentrated under reduced pressure to give 4-chloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**3**, 987 g, 1109.8 g theoretical, 88.9% yield) as a pale yellow oil which partially solidified to an oily solid on standing at room temperature. For 3: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.24 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 151.3, 150.8, 150.7, 131.5, 116.9, 99.3, 72.9, 65.8, 17.1, -1.48 ppm; $C_{12}H_{18}ClN_3OSi$ (MW 283.83), LCMS (EI) *m/e* 284/286 (M^+ + H).



Example 63. 4-(1*H*-Pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (5).

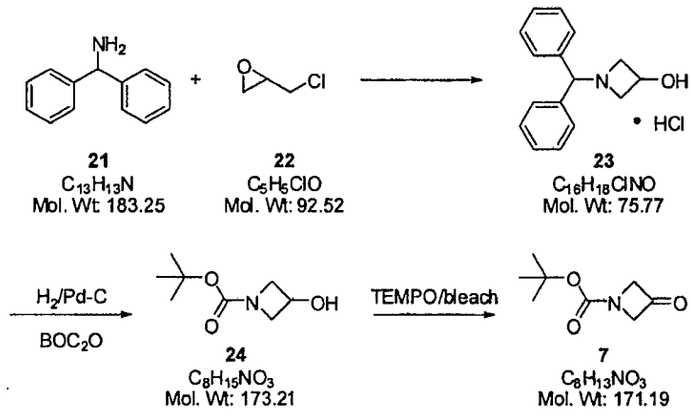
To a reactor equipped with the overhead stirrer, a condenser, a thermowell, and a nitrogen inlet was charged water (H_2O, 9.0 L), solid potassium carbonate (K_2CO_3, 4461 g, 32.28 mol, 2.42 equiv), 4-chloro-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**3**, 3597 g, 12.67 mol), 1-(1-ethoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (**4**, 3550 g, 13.34 mol, 1.05 equiv), and 1-butanol (27 L) at room temperature. The resulting reaction mixture was degassed three times backfilling with nitrogen each time before being treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 46 g, 0.040 mol, 0.003 equiv) at room temperature. The resulting reaction mixture was heated to gentle reflux (about 90 °C) for 1 - 4 hours. When the reaction was deemed complete determined by HPLC, the reaction mixture was gradually cooled down to room temperature before being filtered through a Celite bed. The Celite bed was washed with ethyl acetate (2 x 2 L) before the filtrates and washing solution were combined. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (12 L). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to remove solvents, and the crude 4-(1-(1-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**6**) was directly charged back to the reactor with tetrahydrofuran (THF, 4.2 L) for the subsequent acid-promoted de-protection reaction without further purification.

To a suspension of crude 4-(1-(1-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**6**), made as described above, in tetrahydrofuran (THF, 4.2 L) in the reactor was charged water (H_2O, 20.8 L), and a 10% aqueous HCl solution (16.2 L, 45.89 mol, 3.44 equiv) at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at 16 – 30 °C for 2 – 5 h. When the reaction was deemed complete by HPLC analysis, the reaction mixture was treated with a 30% aqueous sodium hydroxide (NaOH) solution (4 L, 50.42 mol, 3.78 equiv) at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 1 – 2 h. The solids were collected by filtration and washed with water (2 x 5 L). The wet cake was charged back to the reactor with acetonitrile (21.6 L), and resulting suspension was heated to gentle reflux for 1 – 2 h. The clear solution was then gradually cooled down to room temperature with stirring, and solids were precipitated out from the solution with cooling. The mixture was stirred at room temperature for an additional 1 – 2 h. The solids were collected by filtration, washed with acetonitrile (2 x 3.5 L), and dried in oven under reduced pressure at 45 – 55 °C to constant

weight to afford 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**5**, 3281.7 g, 3996.8 g theoretical, 82.1% yield) as white crystalline solids (99.5 area% by HPLC). For **5**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.41 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (br. s, 1H), 8.35 (br. s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.13 (s, 9H) ppm; $C_{15}H_{21}N_5OSi$ (MW, 315.45), LCMS (EI) *m/e* 316 (M^+ + H).

Example 64. 1-Benzhydrylazetidin-3-ol hydrochloride (23).

A solution of diphenylmethanamine (**21**, 2737 g, 15.0 mol, 1.04 equiv) in methanol (MeOH, 6 L) was treated with 2-(chloromethyl)oxirane (**22**, 1330 g, 14.5 mol) from an addition funnel at room temperature. During the initial addition a slight endotherm was noticed. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days before being warmed to reflux for an additional 3 days. When TLC showed that the reaction was deemed complete, the reaction mixture was first cooled down to room temperature and then to 0 – 5 °C in an ice bath. The solids were collected by filtration and washed with acetone (4 L) to give the first crop of the crude desired product (**23**, 1516 g).The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting semisolid was diluted with acetone (1 L). This solid was then collected by filtration to give the second crop of the crude desired product (**23**, 221 g). The crude product, 1-benzhydrylazetidin-3-ol hydrochloride (**23**, 1737 g, 3998.7 g theoretical, 43.4 % yield), was found to be sufficiently pure to be used in the subsequent reaction without further purification. For **23**: ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 12.28 (br. d, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.49 (m, 5H), 6.38 (d, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 2H) ppm; $C_{16}H_{18}ClNO$ (free base of **23**, $C_{16}H_{17}NO$ MW, 239.31), LCMS (EI) *m/e* 240 (M^+ + H).



Example 65. *tert*-Butyl 3-hydroxyazetidine-1-carboxylate (24).

A suspension of 1-benzhydrylazetidin-3-ol hydrochloride (**23**, 625 g, 2.27 mol) in a 10 % solution of aqueous sodium carbonate (Na_2CO_3, 5 L) and dichloromethane (CH_2Cl_2, 5 L) was stirred at room temperature until all solids were dissolved. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (CH_2Cl_2, 2 L). The combined organics extracts were dried over sodium sulfate (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. This resulting crude free base of **23** was then dissolved in THF (6 L) and the solution was placed into a large Parr bomb. Di-*tert*-butyl dicarbonate (BOC_2O, 545 g, 2.5 mol, 1.1 equiv) and 20 % palladium (Pd) on carbon (125 g, 50 % wet) were added to the Parr bomb. The vessel was charged to 30 psi with hydrogen gas (H_2) and stirred under steady hydrogen atmosphere (vessel was recharged three times to maintain the pressure at 30 psi) at room temperature for 18 h. When HPLC showed that the reaction was complete (when no more hydrogen was taken up), the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the Celite pad was washed with THF (4 L). The filtrates were concentrated under reduced pressure to remove the solvent and the residue was loaded onto a Biotage 150 column with a minimum amount of dichloromethane (CH_2Cl_2). The column was eluted with 20 – 50 % ethyl acetate in heptane and the fractions containing the pure desired product (**24**) were collected and combined. The solvents were removed under reduced pressure to afford *tert*-butyl 3-hydroxyazetidine-1-carboxylate (**24**, 357 g, 393.2 g theoretical, 90.8% yield) as colorless oil, which solidified upon standing at room temperature in vacuum. For **24**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 4.56 (m 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

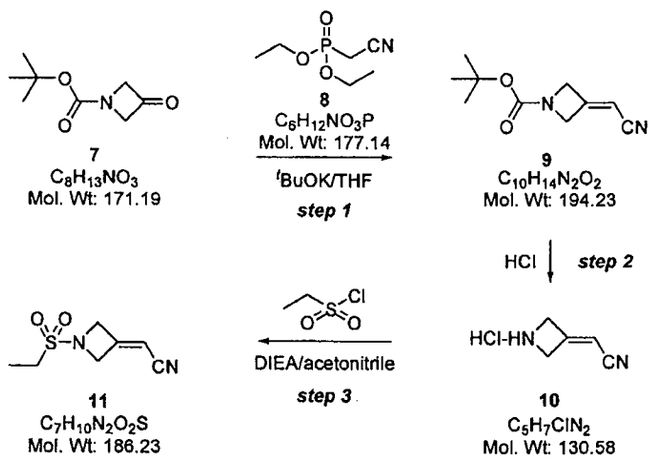
Example 66. *tert*-Butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (7).

A solution of *tert*-butyl 3-hydroxyazetidine-1-carboxylate (**24**, 50 g, 289 mmol) in ethyl acetate (400 mL) was cooled to 0 °C. The resulting solution was then treated with solid TEMPO (0.5 g, 3.2 mmol, 0.011 equiv) and a solution of potassium bromide (KBr, 3.9 g, 33.2 mmol, 0.115 equiv) in water (60 mL) at 0 – 5 °C. While keeping the reaction temperature between 0 - 5 °C a solution of saturated aqueous sodium bicarbonate ($NaHCO_3$, 450 mL) and an aqueous sodium hypochlorite solution (NaClO, 10 - 13 % available chlorine, 450 mL) were added. Once the solution of sodium hypochlorite was added, the color of the reaction mixture was changed immediately. When additional amount of sodium hypochlorite solution was added, the color of the reaction mixture was gradually faded. When TLC showed that all of the starting material was consumed, the color of the reaction mixture was

no longer changed. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (EtOAc, 500 mL) and two layers were separated. The organic layer was washed with water (500 mL) and the saturated aqueous sodium chloride solution (500 mL) and dried over sodium sulfate (Na_2SO_4). The solvent was then removed under reduced pressure to give the crude product, *tert*-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (**7**, 48 g, 49.47 g theoretical, 97% yield), which was found to be sufficiently pure and was used directly in the subsequent reaction without further purification. For crude **7**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 4.65 (s, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

Example 67. *tert*-Butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (9).

Diethyl cyanomethyl phosphonate (**8**, 745 g, 4.20 mol, 1.20 equiv) and anhydrous tetrahydrofuran (THF, 9 L) was added to a four-neck flask equipped with a thermowell, an addition funnel and the nitrogen protection tube at room temperature. The solution was cooled with an ice-methanol bath to -14 °C and a 1.0 M solution of potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK) in anhydrous tetrahydrofuran (THF, 3.85 L, 3.85 mol, 1.1 equiv) was added over 20 min while keeping the reaction temperature below -5 °C. The resulting reaction mixture was stirred for 3 h at -10 °C and a solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-azetidinone (**7**, 600 g, 3.50 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (THF, 2 L) was added over 2 h while keeping the internal temperature below -5 °C. The reaction mixture was stirred at -5 to -10 °C over 1 h and then slowly warmed up to room temperature and stirred at room temperature for overnight. The reaction mixture was then diluted with water (4.5 L) and saturated aqueous sodium chloride solution (NaCl, 4.5 L) and extracted with ethyl acetate (EtOAc, 2 x 9 L). The combined organic layers were washed with brine (6 L) and dried over anhydrous sodium sulfate (Na_2SO_4). The organic solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted with dichloromethane (CH_2Cl_2, 4 L) before being absorbed onto silica gel (SiO_2, 1.5 Kg). The crude product, which was absorbed on silica gel, was purified by flash column chromatography (SiO_2, 3.5 Kg, 0 – 25% EtOAc/hexanes gradient elution) to afford *tert*-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**9**, 414.7 g, 679.8 g theoretical, 61% yield) as white solid. For **9**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 5.40 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; $C_{10}H_{14}N_2O_2$ (MW, 194.23), LCMS (EI) *m/e* 217 (M^+ + Na).



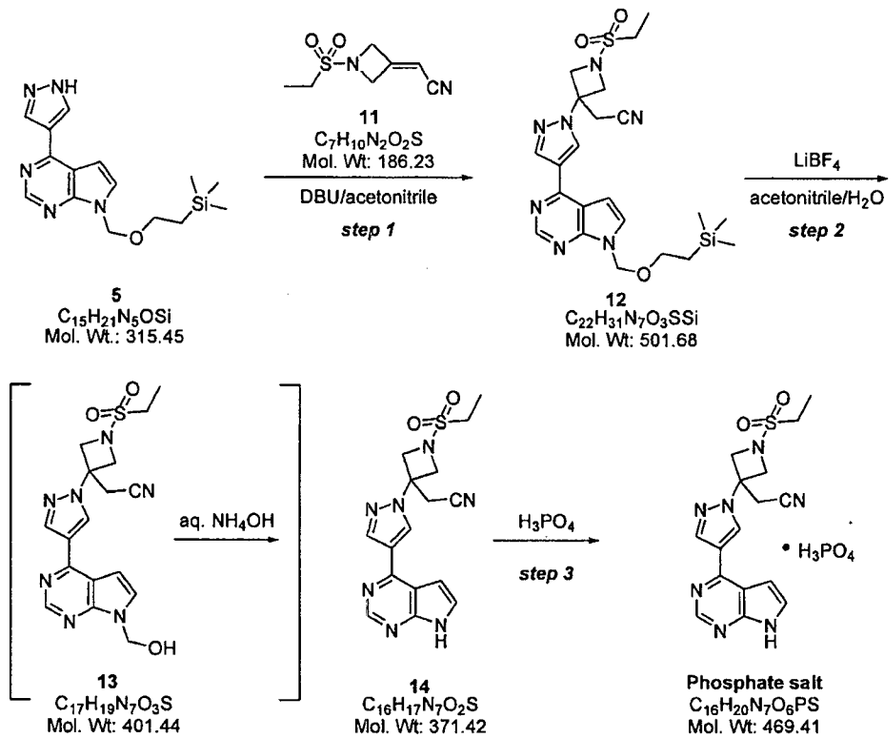
Example 68. 2-(1-(Ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (11).

A solution of *tert*-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**9**, 1000g, 5.2 mol) in acetonitrile (7 L) and a 3 N aqueous HCl solution (7 L) was stirred at room temperature for 18 h. When HPLC showed that all the starting material (**9**) was consumed, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to dryness. The residue, which contains the crude desired deprotection product (**10**), was then suspended in acetonitrile (12 L) and the resulting suspension was cooled to 0 - 5 °C. Diisopropyethylamine (DIEA, 3.14 L, 18.03 mol, 3.5 equiv) was then slowly added while keeping the internal temperature below 5 °C. The resulting homogeneous solution was allowed to cool down to 0 °C and ethane sulfonyl chloride ($EtSO_2Cl$, 730 mL, 7.73 mol, 1.5 equiv) was added over 1 h while keeping the internal temperature below 5 °C. The resulting reaction mixture was allowed to gradually warm to room temperature and stirred at room temperature for overnight. When HPLC showed that the reaction was complete, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a volume of approximately 2 L. The bath temperature of the rotary evaporator is set to not exceed 45 °C. The concentrated residue was then diluted with dichloromethane (CH_2Cl_2, 10 L) and the resulting dichloromethane solution was washed with aqueous sodium chloride solution (10 L). The aqueous phase was back extracted with dichloromethane (CH_2Cl_2, 5 L). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate (Na_2SO_4) and the residue was absorbed onto silica gel (SiO_2, 1 Kg) under reduced pressure. The bath temperature of the rotary evaporator was set to not exceed 45 °C. The material was then loaded onto a silica gel column (SiO_2, 2.5 Kg) and eluted with 20 – 60 % ethyl acetate in heptane to afford 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**11**, 882 g, 968.4 g theoretical, 91 % yield) as off-white solids. For **11**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.46 (m,

1H), 4.77 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 1.39 (t, 3H) ppm; $C_7H_{10}N_2O_2S$ (MW, 186.23), LCMS (EI) *m/e* 187 (M^+ + H).

Example 69. 2-(1-(Ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (12).

Method A. To a suspension of 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**5**, 440 g, 1.395 mol) and 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**11**, 312.4 g, 1.68 mol, 1.2 equiv) in acetonitrile (4.4 L) was added DBU (249.8 mL, 1.67 mol, 1.2 equiv) drop wise to keep the reaction temperature between 15 – 25 °C. After adding DBU, the reaction mixture became homogeneous, but a precipitate appeared in 30 min. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. When HPLC showed that the reaction was deemed complete, the reaction mixture was quenched with water (11 L). The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 30 min and then filtered. The solid cake was washed with water (4 L), MTBE (2 L) and dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h to afford crude 2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**12**, 681 g, 699.8 g theoretical, 97.3 % yield) as white solids, which was found to be sufficiently pure for the subsequent reaction without further purification. For **12**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 501.68), LCMS (EI) *m/e* 502 (M^+ + H).



Example 70. 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (14).

Method A. To a solution of 2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**12**, 400 g, 797 mmol) in acetonitrile (3.6 L) and water (360 mL) was added solid lithium tetrafluoroborate ($LiBF_4$, 747.5 g, 7.97 mol, 10.0 equiv) at room temperature. The resulting reaction mixture was warmed to 80 °C and stirred at 80 °C for overnight. When HPLC showed the first stage of deprotection was complete, which afforded the corresponding hydroxymethyl intermediate **13**, the reaction mixture was cooled down to room temperature gradually and subsequently to 0 °C. A solution of ammonium hydroxide (28 – 30% aqueous NH_4OH, 680 mL) in water (2.7 L) was added slowly to the reaction mixture to adjust pH to 9-10 while keeping the internal temperature below 10 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for overnight. When HPLC showed that the second stage of deprotection was complete, the reaction mixture was added into water (10 L), and the resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 3 h. The solids were collected by filtration, washed with water (8 L) and heptane (8 L), and dried in convection oven at 35 °C over the weekend. The dried solids were dissolved in 20 % MeOH in dichloromethane (16 L) before

being purified by column chromatography on 1.6 Kg of silica gel (SiO_2). The column was eluted with a 20 % MeOH in dichloromethane solution (CH_2Cl_2, 18 L) to give 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**14**, 239.5 g, 296.1 g theoretical, 80.9% yield) as off-white solids. For **14**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 (M^+ + H).

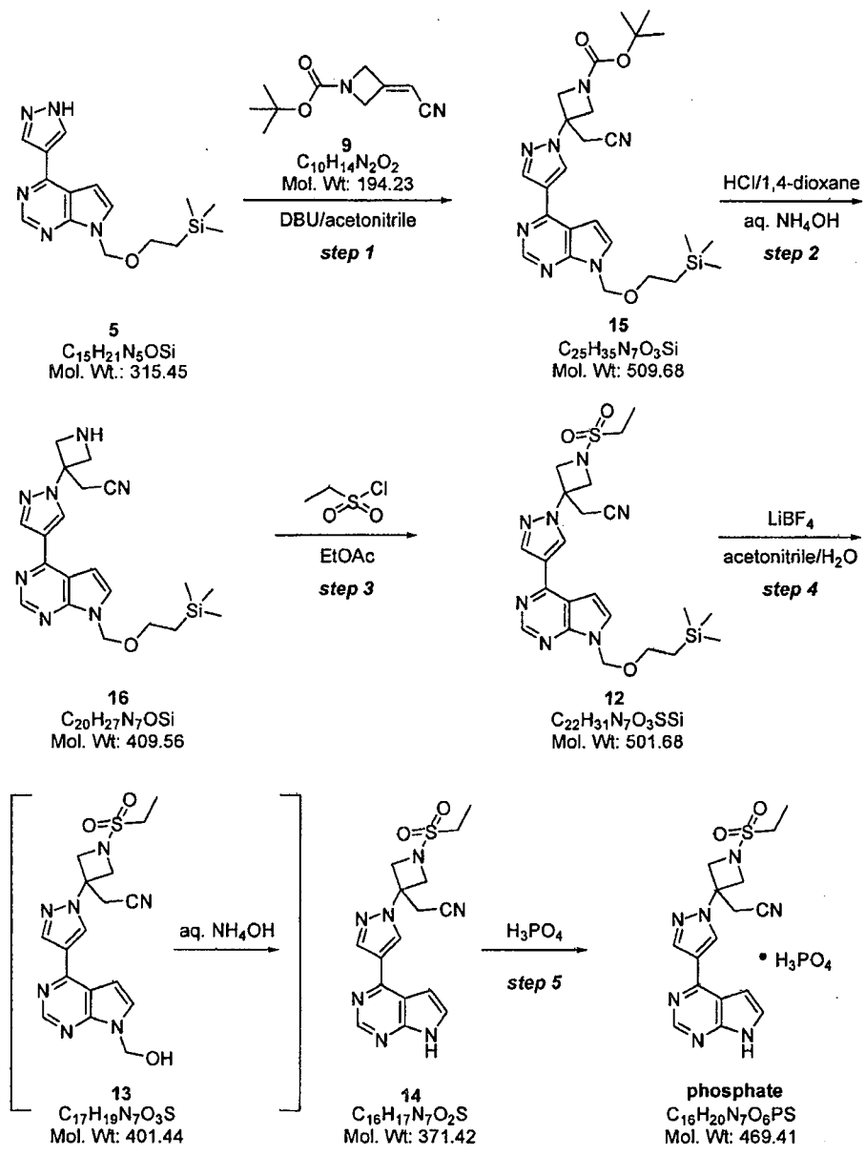
Example 71. 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphate salt.

To a solution of 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**14**, 471.2 g, 1268.6 mmol) in acetonitrile (10.86 L) and ethanol (3.75 L) was added an 85 % aqueous solution of phosphoric acid (H_3PO_4, 191.6 g, 1661.7 mmol, 1.31 equiv) in ethanol (EtOH, 1.68 L) slowly over 50 min at 70 °C. The resulting reaction mixture was cooled down to room temperature slowly and stirred at room temperature for overnight. The solids were collected by filtration and washed with acetonitrile (500 mL). The resulting wet cake was then suspended in ethanol (EtOH, 7.0 L) before being treated with an aqueous 85 % solution of phosphoric acid (H_3PO_4, 95.1 g, 824.6 mmol, 0.65 equiv) in ethanol (EtOH, 1.23 L) at room temperature. The resulting mixture was then warmed to reflux and stirred at reflux for 1 h before being cooled down to room temperature slowly and stirred at room temperature for overnight. The solids were collected by filtration, washed with ethanol (2 L) and heptane/ethanol (v/v 2/1, 2.1 L), and dried in vacuum oven at 40 °C for overnight to afford 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphate salt (534.8 g, 595.5 g theoretical, 89.8% yield) as white crystalline solids. For **phosphate salt**: mp: 187 °C; elemental analysis for $C_{16}H_{20}N_7O_6PS$, Calcd: C, 40.94; H, 4.29; N, 20.89; P, 6.60; S, 6.83; Found: C, 40.65; H, 4.22; N, 20.71; P, 6.53; S, 6.95; FTIR (νmax, cm^{-1}): 3123 (-CH-), 2254 (CN), 1627 and 1441 (heteroaromatic C=N), 1600 and 1559 (heteroaromatic C=C), 1312 (-SO_2-); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 3.5, 2.3 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 3.6, 1.5 Hz), 4.60 (d, 2H, J = 9.3, 9.2 Hz), 4.23 (d, 2H, J = 9.3, 9.2 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.23 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.3 Hz) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 152.3, 150.9, 149.4, 140.0, 129.7, 127.1, 122.2,

116.8, 113.1, 100.1, 58.6, 56.1, 43.3, 26.9, 7.5 ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (free base, MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 ($M^+ + H$).

Example 72. tert-Butyl 3-(cyanomethyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidine-1-carboxylate (15).

To a suspension of *tert*-butyl 3-(cyanomethylene)azetidine-1-carboxylate (**9**, 417.2 g, 2.15 mol, 1.05 equiv) and 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**5**, 645 g, 2.04 mol) in acetonitrile (4.9 L) was added DBU (30.5 mL, 0.204 mol, 0.1 equiv) drop wise at room temperature. The resulting reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h. After about 1 h, a clear, brown solution was obtained. When LCMS showed that no starting material remained, silica gel (SiO_2, 1 Kg) was added and the mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. This material, which contains the crude desired product (**15**), was then loaded onto a pre-packed silica column (SiO_2, 2.5 Kg) and the column was eluted with 60 – 80% of ethyl acetate/heptane. The fractions containing the pure desired product (**15**) were combined and concentrated under reduced pressure to give the desired product as thick oil which was then stirred in heptane at room temperature until crystallization occurred. The solids were collected by filtration and washed with heptane to afford *tert*-butyl 3-(cyanomethyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidine-1-carboxylate (**15**, 1014.9 g, 1039.7 g theoretical, 97.6% yield) as white solids. For **15**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 3.66 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.40 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.12 (s, 9H) ppm; $C_{25}H_{35}N_7O_3Si$ (MW, 509.68), LCMS (EI) *m/e* 510 ($M^+ + H$) and 532 ($M^+ + Na$).



Example 73. 2-(3-(4-(7-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (16).

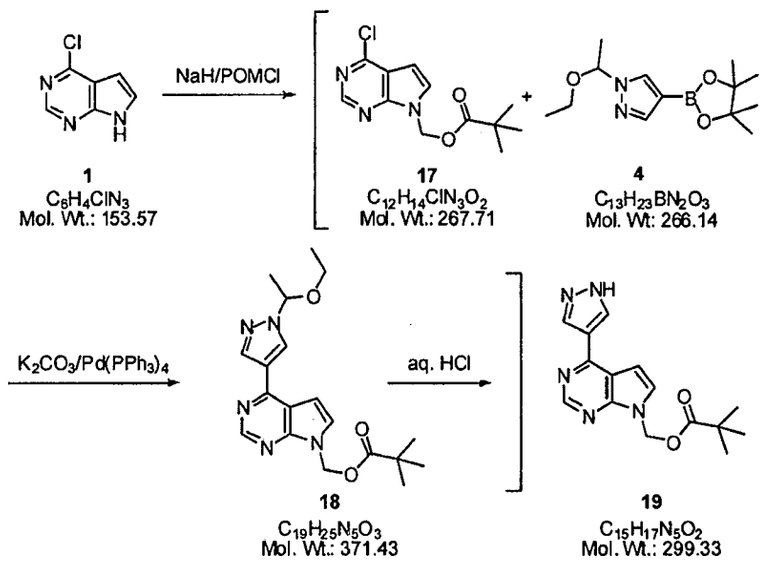
To a solution of *tert*-butyl 3-(cyanomethyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidine-1-carboxylate (**15**, 389.6 g, 0.765 mol) in dichloromethane (CH_2Cl_2, 7 L) was added a solution of hydrogen chloride (HCl) in dioxane (4 M, 1.15 L, 4.6 mol, 6.0 equiv) drop wise at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. When LCMS showed that all of the starting material had been consumed, the reaction mixture was transferred in portions to a 22 L separation funnel containing aqueous ammonium hydroxide (NH_4OH, about 4% v/v, 2.5 L). Gas was evolved but the funnel stayed

cool to the touch. Ice cubes were periodically added as a precaution. Once all of the reaction mixture was added, stirring was continued for about 15 min. The pH of the aqueous layer was found to be close to 11. The two layers were separated and the organic layer was washed with brine (2 L), dried over anhydrous sodium sulfate (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to a minimum volume. Heptane (about 3 L) was added to the residue and the resulting suspension was concentrated to dryness under reduced pressure to give crude 2-(3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**16**, 268.2 g, 313.3 g theoretical, 85.6% yield) as an orange oil which was used directly for the subsequent reaction without further purification. For crude **16**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 1.9 (br. s, 1H), 0.99 (t, 2 H), 0.01 (s, 9H) ppm; $C_{20}H_{27}N_7OSi$ (MW, 409.56), LCMS (EI) *m/e* 410 (M^+ + H).

Example 75. 2-(1-(Ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (12).

Method B. To a solution of crude 2-(3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**16**, 423.7 g, 1.03 mol) in ethyl acetate (EtOAc, 6.5 L) at 0 - 5 °C was added a solution of ethane sulfonyl chloride ($EtSO_2Cl$, 117 mL, 1.23 mol, 1.2 equiv) in ethyl acetate (110 mL) drop wise. The resulting reaction mixture was allowed to warm gradually to room temperature and stirred at room temperature for overnight. When LCMS analysis showed that no starting material remained and the reaction mixture was transferred to a 22 L separation funnel and washed with water (4 L), brine (2 L) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution ($NaHCO_3$, 2 L). The combined aqueous layer was back extracted with ethyl acetate (EtOAc, 2 L). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel eluted with dichlormethane/ethyl acetate (100/0 to 0/100). The fractions containing the pure desired product (**12**) were combined and concentrated under reduced pressure to a minimum volume before being treated with heptane at room temperature. The solids were collected by filtration and washed with heptane to afford 2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**12,** 397 g, 516.7 g theoretical, 76.8% yield) as white solids, which was found

to be identical to the material prepared by method A in every comparable aspect . For **12**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 501.68), LCMS (EI) *m/e* 502 ($M^+ + H$).



1
$C_6H_4ClN_3$
Mol. Wt.: 153.57

17
$C_{12}H_{14}ClN_3O_2$
Mol. Wt.: 267.71

4
$C_{13}H_{23}BN_2O_3$
Mol. Wt: 266.14

18
$C_{19}H_{25}N_5O_3$
Mol. Wt.: 371.43

19
$C_{15}H_{17}N_5O_2$
Mol. Wt.: 299.33

Example 76. [4-(1*H*-Pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (19). To a oven dried 3 L 4-neck round bottom flask equipped with a stirring bar, a septa, a thermocouple, a 500 mL addition funnel and the nitrogen inlet was charged solid sodium hydride (NaH, 60 wt% in mineral oil, 32.82 g, 0.82 mol, 1.20 equiv) and anhydrous 1,2-dimethoxyethane (DME, 500 mL, 4.8 mol) and the resulting mixture was cooled to 0 - 3 °C. To a oven dried 1 L round bottom flask was charged 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**1**, 105.0 g, 0.684 mol) and 1,2-dimethoxyethane (DME, 750 mL, 7.2 mol) and the resulting slurry was then portion wise added to the suspension of sodium hydride in DME via large bore canula over 30 minutes at 5 – 12 °C. The resulting reaction mixture was heterogeneous. Following the addition, the cold bath was removed and the mixture was gradually warmed to room temperature and allowed to stir at room temperature for 1 hour before being cooled to 0 – 5 °C. Chloromethyl pivalate (pivaloyloxymethyl chloride, POM-Cl, 112 ml, 0.752 mol, 1.1 equiv) was then added drop wise into the reaction mixture over 30 minutes with stirring at 0 – 5 °C. The addition of chloromethyl pivalate was mildly exothermic and the reaction temperature went up to as high as 14 °C. After addition of chloromethyl pivalate, the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to return to room temperature and

stirred at room temperature for 90 min. When the reaction was deemed complete after confirmed by HPLC, the reaction mixture was carefully quenched with water (100 mL) and this quenched reaction mixture, which contains crude POM-protected chlorodeazapurine (**17**), was used directly in the subsequent Suzuki coupling reaction without further work-up and purification.

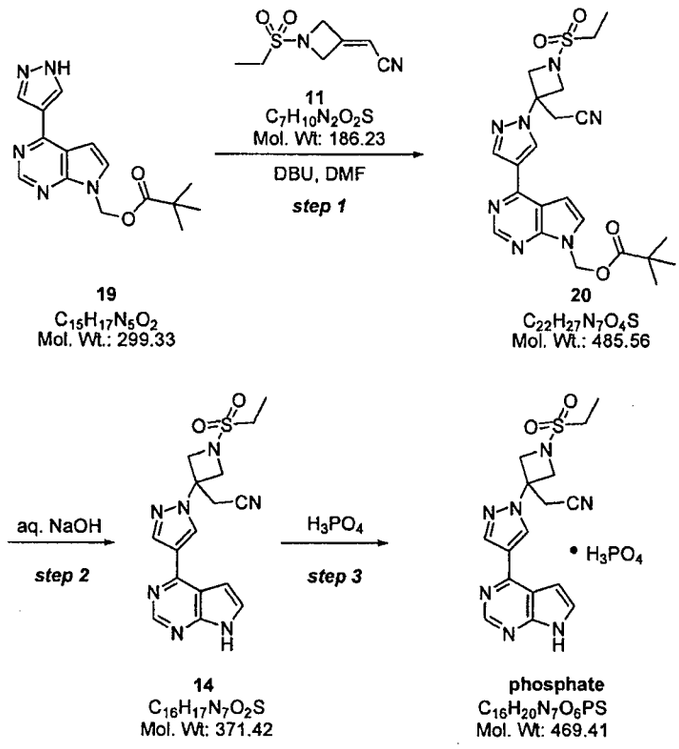
To the quenched reaction mixture, which contains crude POM-protected chlorodeazapurine (**17**) made as described above, was added 1-(1-ethoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) –1*H*-pyrazole (**4**, 200 g, 0.75 mol, 1.10 equiv) and solid potassium carbonate (K_2CO_3, 189 g, 1.37 mol, 2.0 equiv) at room temperature. The resulting mixture was degassed by passing a stream of nitrogen through the solution for 15 minutes before being treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 7.9 g, 0.68 mmol, 0.01 equiv) and the resulting reaction mixture was heated at reflux (about 82 °C) for 10 hours. When the reaction was deemed complete by TLC (1:1 hexanes/ethyl acetate) and LCMS, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (2 L) and water (1 L). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (500 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 1 L) and brine (1 L) before being concentrated under reduced pressure to afford crude {4-[1-(1-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**18**) as a pale-yellow oil, which was directly used in the subsequent de-protection reaction without further purification.

A solution of crude **18** in THF (1 L, 12.3mol) was treated with a 4 N aqueous HCl solution (500 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was subsequently stirred at room temperature for 5 h. When the reaction was deemed complete, the reaction mixture was cooled to 0 – 5 °C before the pH was adjusted to 9 -10 with a 1 M aqueous sodium hydroxide (NaOH) solution (2 L). The mixture was then concentrated under reduced pressure to remove most of the THF and the resulting suspension was stirred at room temperature for 2 h. The solids were collected by filtration, washed with water (3 x 500 mL), and dried in vacuum oven to afford [4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**19**, 157.5 g, 204.43 g theoretical, 77% yield for three steps) as off-white solids, which was found to be sufficiently pure (> 98 area% by HPLC) to do the subsequent reaction without further purification. For **19**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.42 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.21 (s, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 177.74, 152.31,

152.09, 151.91, 139.52, 130.39, 120.51, 113.93, 101.91, 67.26, 38.98, 27.26 ppm; $C_{15}H_{17}N_5O_2$ (MW, 299.33), LCMS (EI) *m/e* 300 (M^+ + H).

Example 77. (4-(1-(3-(Cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)methyl pivalate (20).

To a suspension of [4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**19**, 10.0 g, 33.4 mmol) and 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene)acetonitrile (**11**, 6.22 g, 33.4 mmol, 1.0 equiv) in *N,N*-dimethylformamide (DMF, 20 mL) was added DBU (254 mg, 1.67 mmol, 0.05 equiv) drop wise to keep the reaction temperature between 15 – 25 °C. After adding DBU, the reaction mixture became homogeneous within 90 min. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. When HPLC showed that the reaction was deemed complete, the reaction mixture was quenched with water (120 mL) and acetonitrile (80 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for an additional 30 min. The solids were collected by filtration, washed with a mixture of acetonitrile and water (2/3 by volume, 2 x 20 mL), and dried in vacuum oven at 40 - 45 °C for 24 h to afford crude (4-(1-(3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)methyl pivalate (**20**, 14.5 g, 16.2 g theoretical, 89.5 % yield) as white solids, which was found to be sufficiently pure (> 98.0% by HPLC) for the subsequent reaction without further purification. For **20**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.26 (s, 2H), 4.64 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 3.41 (s, 2H), 3.09 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.42 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.17 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{27}N_7O_4S$ (MW, 485.56), LCMS (EI) *m/e* 486 (M^+ + H).



Example 78. 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (14).

Method B. A suspension of (4-(1-(3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)methyl pivalate (**20**, 1.0 g, 2.06 mmol) in methanol (MeOH, 5 mL) and tetrahydrofuran (THF, 20 mL) was treated with a 1 M aqueous sodium hydroxide solution (NaOH, 2.3 mL, 2.3 mmol, 1.12 equiv) at room temperature, and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 2 – 3 h. When HPLC showed that the reaction was deemed complete, the reaction mixture was quenched with water (10 mL) and a 1 N aqueous HCl solution (0.2 mL) to adjust pH to 7 – 7.5 at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min before the solids were collected by filtration. The solids were washed with a mixture of acetonitrile and water (2/3 by volume, 2 x 4 mL) and dried in vacuum at 40 - 45 °C for 24 h to afford crude 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**14**, 658 mg, 765 mg theoretical, 86% yield) as off-white solids, which was found to be identical to the material prepared by Method A. For crude **14**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.09 (d,

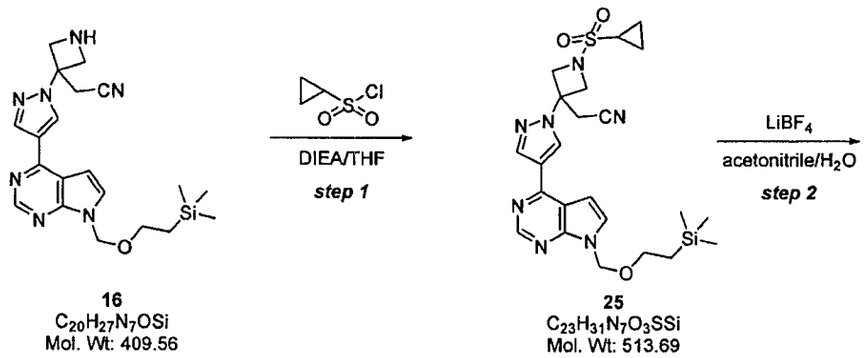
1H), 4.62 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 ($M^+ + H$).

Method C. Alternatively, a suspension of (4-(1-(3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)methyl pivalate (**20**, 10.0 g, 20.6 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (2.59 g, 61.8 mmol) in acetonitrile (CH_3CN 40 mL) and isopropyl alcohol (10 mL) was heated at 45 – 50 °C for 6 hours. When HPLC showed that the reaction was deemed complete, the reaction mixture was cooled to room temperature and 1M hydrochloric acid aqueous solution (41 mL) as added to adjust the pH to 6 – 7 at temperature below 25 °C. After the acid addition, the mixture was stirred at room temperature for 1 h and the precipitates were isolated by filtration. The wet cake was washed with water (50 mL) and dried in vacuum oven at 50 °C to give crude 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (14, 6.0 g, 7.65 g theoretical, 78% yield) as off-white solids, which was found to be identical to the material prepared by Method A.

Example 79. {1-(Cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile (25).

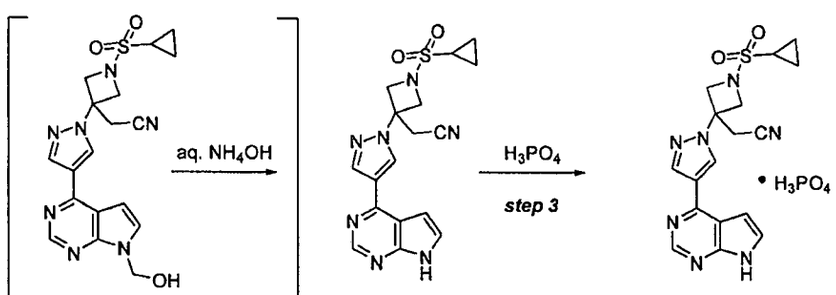
To a oven dried 2 L round bottom flask equipped with the overhead stirring, a nitrogen inlet, a septa and a thermocouple was charged anhydrous tetrahydrofuran (THF, 800 mL), {3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile (**16**, 38.6 g, 94.2 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (DIEA, 22.0 mL, 126 mmol, 1.34 equiv) at room temperature. The resulting solution was then cooled to 0 – 5 °C before being charged with cyclopropanesulfonyl chloride (14.3 mL, 134 mmol, 1.42 equiv) portion wise over eight minutes via syringe at 0 – 5 °C. After 10 minutes, the ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm gradually to room temperature. When HPLC showed that the reaction was complete after 22 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove about 400 mL of solvent. The residue was treated with ethyl acetate (EtOAc, 500 mL) and the resulting solution was washed with 20% aqueous sodium chloride solution (NaCl, 300 mL). The aqueous layer was back extracted with ethyl acetate (EtOAc, 150 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure to yield the crude product (**25**) as an amber oil. The crude product was then purified by flash column chromatography (SiO_2, 50% to 70% ethyl acetate/hexane gradient elution) to afford {1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7-{[2-

(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile (**25**, 39.4 g, 48.4 g theoretical, 81.4% yield) as a light yellow oil, which solidified upon standing at room temperature in vacuum. For **25**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.66 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.84 (m, 1H), 1.01 (m, 4H), 0.82 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.12 (s, 9H) ppm; $C_{23}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 513.69), LCMS (EI) *m/e* 514 (M^+ + H) and 536 (M^+ + Na).



16
$C_{20}H_{27}N_7OSi$
Mol. Wt: 409.56

25
$C_{23}H_{31}N_7O_3SSi$
Mol. Wt: 513.69



26
$C_{18}H_{19}N_7O_3S$
Mol. Wt: 413.45

27
$C_{17}H_{17}N_7O_2S$
Mol. Wt: 383.43

phosphate
$C_{17}H_{20}N_7O_6PS$
Mol. Wt: 481.42

Example 80. 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (27).

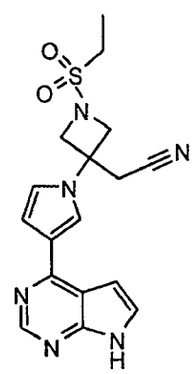
To a 500 mL round bottom flask equipped with a stir bar, a condenser, a thermocouple and a nitrogen inlet was charged {1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile (**25**, 17.5 g, 34.1 mmol), acetonitrile (254 mL) and water (23.9 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was charged with solid lithium tetrfluoroborate ($LiBF_4$, 32.6 g, 341 mmol, 10.0 equiv) in one portion at room temperature. The resulting reaction mixture was warmed to reflux and stirred at reflux for 21 h. When HPLC showed that the first stage of deprotection reaction was complete, which produced the corresponding

hydroxymethyl intermediate **26**, the reaction mixture was allowed to gradually cool to room temperature before the solution pH was adjusted to 9 - 10 with a 20% aqueous NH_4OH solution (45 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was then stirred at room temperature for overnight. When HPLC showed that the second stage of deprotection reaction was complete, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the Celite pad was washed with ethyl acetate (EtOAc, 50 mL). The filtrates were then diluted with a 20% aqueous sodium chloride solution (NaCl, 200 mL) and ethyl acetate (EtOAc, 200 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (EtOAc, 200 mL). The combined organic fractions were washed with 1 M aqueous sodium bicarbonate solution ($NaHCO_3$, 200 mL) and water (200 mL). The combined aqueous solution was back extracted with ethyl acetate (EtOAc, 100 mL). The combined organic fractions were then dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure to give the crude product (**27**) as light yellow solids. The crude solids were then treated with acetonitrile (200 mL) and the resulting suspension was warmed to 60 °C for 15 minutes before being cooled down to room temperature and stirred at room temperature for 60 minutes. The solids were collected by filtration and washed with a small volume of acetonitrile to give the first crop of the desired product (**27**, 6.9 g). The combined filtrates were then concentrated to afford yellow solids, which was treated with acetonitrile (100 mL) and warmed to 60 °C for 30 minutes. The suspension was cooled down to room temperature and stirred at room temperature for 60 minutes. The solids were collected by filtration and washed with a small volume of acetonitrile to give the second crop of the desired product (**27**, 3.0 g). The filtrate was then concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (SiO_2, 50% ethyl acetate/acetonitrile elution) to give the third crop of the desired product (**27**, 1.4 g). This reaction afforded 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**27**, 11.3 g, 13.07 g theoretical, 86.5% overall yield) as off-white solids. For **27**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.16 (br. s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 3.6, 2.3 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 3.5, 1.4 Hz), 4.66 (d, 2H, J = 9.4 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.4 Hz), 3.69 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.01 (m, 4H) ppm; $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 383.43), LCMS (EI) *m/e* 384 (M^+ + H).

Example 81. 2-(3-(4-(7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphoric acid salt.

To a 1 L round bottom flask equipped with a stir bar, an addition funnel, a nitrogen inlet and a condenser was charged 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile (**27**, 11.3 g, 29.5 mmol) and acetonitrile (275 mL) at room temperature. The resulting mixture was warmed to 70 °C before being charged with ethanol (EtOH, 150 mL) in three portions at 70 °C. The resulting homogeneous solution was filtered into a clean 1 L round bottom flask equipped with the overhead stirring, an addition funnel, a nitrogen inlet and a condenser. The mixture was then warmed to 67 °C producing a homogeneous solution again. A solution of phosphoric acid (H_3PO_4, 3.03 g, 30.9 mmol, 1.05 equiv) in ethanol (EtOH, 30 mL) was then charged drop wise to the solution over ten minutes at 67 °C. The solution was still homogeneous after the end of the addition of phosphoric acid ethanol solution. The resulting reaction mixture was stirred at 67 °C for 10 minutes before being gradually cooled down to room temperature and stirred at room temperature for 19 h. The solids were collected by filtration and washed with acetonitrile (2 x 40 mL). The wet cake was partially dried under high vacuum and then transferred to a 75 °C vacuum oven and dried to constant weight to afford 2-(3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(cyclopropylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile phosphate (12.0 g, 14.2 g theoretical, 84.5% yield) as white solids. For **Phosphate**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 12.13 (br. s, 1H), 9.20 (br. s, 3H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J = 3.4, 2.3 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 3.6, 1.6 Hz), 4.65 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.7 Hz), 3.68 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.01 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 152.9, 151.6, 150.0, 140.6, 130.3, 127.7, 122.9, 117.3, 113.8, 100.7, 59.7, 57.1, 27.6, 25.4, 4.9 ppm; $C_{17}H_{20}N_7O_6PS$ (MW, 481.42; $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ for free base, MW, 383.43), LCMS (EI) *m/e* 384 (M^+ + H).

Example 82: {1-(Ethylsulfonyl)-3-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile



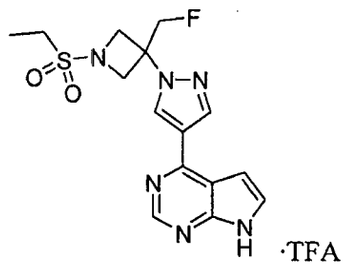
Step 1. 4-(1H-pyrrol-3-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

A mixture of 4-chloro-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (12.9 g, 45.4 mmol) (prepared as in WO 2007/070514, Ex.65) and [1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl]boronic acid (Frontier Scientific) (10.4 g, 38.9 mmol) and sodium carbonate (4.36 g, 41.2 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (100 mL) and water (35 mL) was degassed by purging with a stream of nitrogen for 20 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.25 g, 1.94 mmol) was then added and the reaction was heated to reflux for 9 hours. As the coupling reaction proceeded, the TIPS protecting group was also slowly removed. The solvent was removed by rotary evaporation and the product was purified by flash column chromatography, eluting with a gradient from 10-50% ethyl acetate in hexanes to afford the desired product (7 g, 57%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LCMS (M+H)+: 315.2.

Step 2.

A solution of 4-(1H-pyrrol-3-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.100 g, 0.318 mmol) and [1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-ylidene]acetonitrile (0.118 g, 0.636 mmol, prepared as in Example 68) in acetonitrile (1 mL) was treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (24 μL, 0.16 mmol). The mixture was stirred for 4 hours. The solvent was evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution, then extracted with two further portions of ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, decanted and concentrated. The crude product was stirred with 25% TFA / DCM (8 mL) overnight. The solvents were evaporated. The product was then stirred with ethylenediamine (0.3 mL) in methanol (5 mL). Preparative HPLC-MS (eluting with a gradient of methanol and water containing 0.15% NH_4OH) was used to purify the product.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); LCMS (M+H)+: 371.1.

Example 83: 4-{1-[1-(Ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine trifluoroacetic acid salt



·TFA

Step 1. tert-butyl 3-[fluoro(phenylsulfonyl)methylene]azetidine-1-carboxylate

To a mixture of fluoromethyl phenyl sulfone (0.50 g, 2.9 mmol) and phosphorochloridic acid, diethyl ester (0.415 mL, 2.87 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL, 70 mmol) was added 1.000 M of lithium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (6.2 mL, 6.2 mmol) dropwise at -78 °C. After the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, a solution of tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (0.378 g, 2.21 mmol) in tetrahydrofuran (1.3 mL, 16 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 h at rt. The reaction was poured into an ice-cold mixture of EtOAc and sat. ammonium chloride. The organic layer was separated and the aq. layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 50% EtOAc in hexane, to give the desired product (560 mg, 77.5%). LCMS calculated for $C_{15}H_{18}FNO_4SNa(M+Na)+$: m/z = 350.1; Found (M+Na) 350.3.

Step 2. tert-butyl 3-[fluoro(phenylsulfonyl)methyl]-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate

A mixture of 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.40 g, 1.3 mmol), tert-butyl 3-[fluoro(phenylsulfonyl)methylene]azetidine-1-carboxylate (0.56 g, 1.7 mmol), and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.182 mL, 1.22 mmol) in acetonitrile (6 mL, 100 mmol) was stirred at rt for 3 h. After evaporation to dryness, the residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 100% EtOAc in hexane, to give the desired product (820 mg, 100%). LCMS calculated for $C_{30}H_{40}FN_6O_5SSi(M+H)+$: m/z = 643.3; Found: 643.4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.77 (1H, d, J = 45.6 Hz), 5.74 (2H, s), 4.93

(1H, d, J = 10.2 Hz), 4.73~4.58 (3H, m), 3.60 (2H, t, J = 8.1 Hz), 1.51 (9H, s), 0.98 (3H, t, J = 8.1 Hz), 0.07 (9H, s) ppm. ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -181.84 (1F, d, J = 48.6 Hz) ppm.

Step 3. tert-butyl 3-(fluoromethyl)-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 3-[fluoro(phenylsulfonyl)methyl]-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (0.312 g, 0.485 mmol) and disodium hydrogen phosphate (1.38 g, 9.71 mmol) in methanol (7.5 mL, 180 mmol) was added sodium mercury amalgam (2.17 g, 9.71 mmol), under nigtrogen, at -20 °C. The reaction was stirred at -20 to 0 °C for 1 h, diluted with EtOAc, then quenched with sat. ammonium chloride. The mixture was filtered through Celite and the solid collected was treated with elemental sulfur powder to destroy the mercury residue. The filtrate layers were separated and the organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified on silica gel, eluting with 0 to 80% EtOAc in hexane, to give the desired product (120 mg, 49.2%). LCMS calculated for $C_{24}H_{36}FN_6O_3Si(M+H)^+$: m/z = 503.3; Found: 503.2.

Step 4. 4-{1-[1-(ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

tert-Butyl 3-(fluoromethyl)-3-[4-(7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (0.120 g, 0.239 mmol) was treated with 4.00 M of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (1.0 mL, 4.0 mmol) at rt for 1h, then evaporated to dryness under reduced pressured. LCMS (M+H) 403.4. To the resultant crude HCl salt in acetonitrile (4 mL, 80 mmol) was added triethylamine (0.0998 mL, 0.716 mmol) followed by ethanesulfonyl chloride (0.0317 mL, 0.334 mmol). The mixture was stirred at rt for 30 min. After quenching with aq. sodium bicarbonate, the mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over sodium sulfate, evaporated to dry. The residue was used directly in next step. LCMS calculated for $C_{21}H_{32}FN_6O_3SSi(M+H)^+$: m/z = 495.2; Found: 495.4.

Step 5. 4-{1-[1-(ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

4-{1-[1-(Ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.060 g, 0.12 mmol) was treated with 2 mL of TFA at rt for 30 min. The reaction mixture was evaporated to dryness. LCMS (M+H) 395.3: The resulting residue was dissolved in 3 mL of methanol and treated with ethylenediamine (0.0811 mL, 1.21 mmol) at rt for 30 min. The mixture was purified on RP-HPLC (XBridge C18 column, eluting with a gradient of acetone/water containing 0.2% TFA) to give the desired product as TFA salt. LCMS calculated for $C_{15}H_{18}FN_6O_2S(M+H)+$ (free base): m/z = 365.1; Found: 365.3. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.57 (1H, br s), 8.94 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 5.03 (2H, d, J = 46.8 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0 and 2.7 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ -74.98 (3F, s), -225.56 (1F, t, J = 48.3 Hz) ppm.

Example A: *In vitro* JAK Kinase Assay

Compounds herein were tested for inhibitory activity of JAK targets according to the following *in vitro* assay described in Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104. The catalytic domains of human JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) and JAK3 (a.a. 781-1124) with an N-terminal His tag were expressed using baculovirus in insect cells and purified. The catalytic activity of JAK1, JAK2 or JAK3 was assayed by measuring the phosphorylation of a biotinylated peptide. The phosphorylated peptide was detected by homogenous time resolved fluorescence (HTRF). IC_{50}s of compounds were measured for each kinase in the reactions that contain the enzyme, ATP and 500 nM peptide in 50 mM Tris (pH 7.8) buffer with 100 mM NaCl, 5 mM DTT, and 0.1 mg/mL (0.01%) BSA. The ATP concentration in the reactions was 90 μM for Jak1, 30 μM for Jak2 and 3 μM for Jak3. Reactions were carried out at room temperature for 1 hr and then stopped with 20 μL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 in assay buffer (Perkin Elmer, Boston, MA). Binding to the Europium labeled antibody took place for 40 minutes and HTRF signal was measured on a Fusion plate reader (Perkin Elmer, Boston, MA). The compounds of Examples 1-60, 82, and 83 were found to have IC_{50} values less than 60 nM for at least one of JAK1, JAK2, and JAK3.

Example B: Cellular Assays

One or more compounds herein were tested for inhibitory activity of JAK targets according to at least one of the following cellular assays.

Cancer cell lines dependent on cytokines and hence JAK/STAT signal transduction, for growth, were plated at 6000 cells per well (96 well plate format) in RPMI 1640, 10% FBS, and 1 nG/mL of appropriate cytokine. Compounds were added to the cells in DMSO/media (final concentration 0.2% DMSO) and incubated for 72 hours at 37 °C, 5% CO_2. The effect of compound on cell viability was assessed using the CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) followed by TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA) quantitation. Potential off-target effects of compounds were measured in parallel using a non-JAK driven cell line with the same assay readout. All experiments were performed in duplicate.

The above cell lines can also be used to examine the effects of compounds on phosphorylation of JAK kinases or potential downstream substrates such as STAT proteins, Akt, Shp2, or Erk. These experiments can be performed following an overnight cytokine starvation, followed by a brief preincubation with compound (2 hours or less) and cytokine stimulation of approximately 1 hour or less. Proteins are then extracted from cells and analyzed by techniques familiar to those schooled in the art including Western blotting or ELISAs using antibodies that can differentiate between phosphorylated and total protein. These experiments can utilize normal or cancer cells to investigate the activity of compounds on tumor cell survival biology or on mediators of inflammatory disease. For example, with regards to the latter, cytokines such as IL-6, IL-12, IL-23, or IFN can be used to stimulate JAK activation resulting in phosphorylation of STAT protein(s) and potentially in transcriptional profiles (assessed by array or qPCR technology) or production and/or secretion of proteins, such as IL-17. The ability of compounds to inhibit these cytokine mediated effects can be measured using techniques common to those schooled in the art.

Compounds herein can also be tested in cellular models designed to evaluate their potency and activity against mutant JAKs, for example, the JAK2V617F mutation found in myeloid proliferative disorders. These experiments often utilize cytokine dependent cells of hematological lineage (*e.g.* BaF/3) into which the wild-type or mutant JAK kinases are ectopically expressed (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al.* JBC 280:41893-41899). Endpoints include the effects of compounds on cell survival, proliferation, and phosphorylated JAK, STAT, Akt, or Erk proteins.

Certain compounds herein have been or can be evaluated for their activity inhibiting T-cell proliferation. Such as assay can be considered a second cytokine (*i.e.* JAK) driven

proliferation assay and also a simplistic assay of immune suppression or inhibition of immune activation. The following is a brief outline of how such experiments can be performed. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) are prepared from human whole blood samples using Ficoll Hypaque separation method and T-cells (fraction 2000) can be obtained from PBMCs by elutriation. Freshly isolated human T-cells can be maintained in culture medium (RPMI 1640 supplemented with10% fetal bovine serum, 100 U/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin) at a density of 2 x 10^6 cells/ml at 37 °C for up to 2 days. For IL-2 stimulated cell proliferation analysis, T-cells are first treated with Phytohemagglutinin (PHA) at a final concentration of 10 μg/mL for 72h. After washing once with PBS, 6000 cells/well are plated in 96-well plates and treated with compounds at different concentrations in the culture medium in the presence of 100 U/mL human IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). The plates are incubated at 37 °C for 72h and the proliferation index is assessed using CellTiter-Glo Luminescent reagents following the manufactory suggested protocol (Promega; Madison, WI).

Example C: *In vivo* anti-tumor efficacy

Compounds herein can be evaluated in human tumor xenograft models in immune compromised mice. For example, a tumorigenic variant of the INA-6 plasmacytoma cell line can be used to inoculate SCID mice subcutaneously (Burger, R., *et al. Hematol* J. 2:42-53, 2001). Tumor bearing animals can then be randomized into drug or vehicle treatment groups and different doses of compounds can be administered by any number of the usual routes including oral, i.p., or continuous infusion using implantable pumps. Tumor growth is followed over time using calipers. Further, tumor samples can be harvested at any time after the initiation of treatment for analysis as described above (Example B) to evaluate compound effects on JAK activity and downstream signaling pathways. In addition, selectivity of the compound(s) can be assessed using xenograft tumor models that are driven by other know kinases (*e.g.* Bcr-Abl) such as the K562 tumor model.

Example D: Murine Skin Contact Delayed Hypersensitivity Response Test

Compounds herein can also be tested for their efficacies (of inhibiting JAK targets) in the T-cell driven murine delayed hypersensitivity test model. The murine skin contact delayed-type hypersensitivity (DTH) response is considered to be a valid model of clinical contact dermatitis, and other T-lymphocyte mediated immune disorders of the skin, such as psoriasis (*Immunol Today.* 1998 Jan;19(1):37-44). Murine DTH shares multiple

characteristics with psoriasis, including the immune infiltrate, the accompanying increase in inflammatory cytokines, and keratinocyte hyperproliferation. Furthermore, many classes of agents that are efficacious in treating psoriasis in the clinic are also effective inhibitors of the DTH response in mice (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

On Day 0 and 1, Balb/c mice are sensitized with a topical application, to their shaved abdomen with the antigen 2,4,dinitro-fluorobenzene (DNFB). On day 5, ears are measured for thickness using an engineer's micrometer. This measurement is recorded and used as a baseline. Both of the animals' ears are then challenged by a topical application of DNFB in a total of 20 μL (10 μL on the internal pinna and 10 μL on the external pinna) at a concentration of 0.2%. Twenty-four to seventy-two hours after the challenge, ears are measured again. Treatment with the test compounds was given throughout the sensitization and challenge phases (day -1 to day 7) or prior to and throughout the challenge phase (usually afternoon of day 4 to day 7). Treatment of the test compounds (in different concentration) was administered either systemically or topically (topical application of the treatment to the ears). Efficacies of the test compounds are indicated by a reduction in ear swelling comparing to the situation without the treatment. Compounds causing a reduction of 20% or more were considered efficacious. In some experiments, the mice are challenged but not sensitized (negative control).

The inhibitive effect (inhibiting activation of the JAK-STAT pathways) of the test compounds can be confirmed by immunohistochemical analysis. Activation of the JAK-STAT pathway(s) results in the formation and translocation of functional transcription factors. Further, the influx of immune cells and the increased proliferation of keratinocytes should also provide unique expression profile changes in the ear that can be investigated and quantified. Formalin fixed and paraffin embedded ear sections (harvested after the challenge phase in the DTH model) are subjected to immunohistochemical analysis using an antibody that specifically interacts with phosphorylated STAT3 (clone 58E12, Cell Signaling Technologies). The mouse ears are treated with test compounds, vehicle, or dexamethasone (a clinically efficacious treatment for psoriasis), or without any treatment, in the DTH model for comparisons. Test compounds and the dexamethasone can produce similar transcriptional changes both qualitatively and quantitatively, and both the test compounds and dexamethasone can reduce the number of infiltrating cells. Both systemically and topical administration of the test compounds can produce inhibitive effects, *i.e.*, reduction in the number of infiltrating cells and inhibition of the transcriptional changes.

Example E: *In vivo* anti-inflammatory activity

Compounds herein can be evaluated in rodent or non-rodent models designed to replicate a single or complex inflammation response. For instance, rodent models of arthritis can be used to evaluate the therapeutic potential of compounds dosed preventatively or therapeutically. These models include but are not limited to mouse or rat collagen-induced arthritis, rat adjuvant-induced arthritis, and collagen antibody-induced arthritis. Autoimmune diseases including, but not limited to, multiple sclerosis, type I-diabetes mellitus, uveoretinitis, thyroditis, myasthenia gravis, immunoglobulin nephropathies, myocarditis, airway sensitization (asthma), lupus, or colitis may also be used to evaluate the therapeutic potential of compounds herein. These models are well established in the research community and are familiar to those schooled in the art (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Example F: Animal Models for the Treatment of Dry Eye, Uveitis, and Conjunctivitis

Compounds may be evaluated in one or more preclinical models of dry eye known to those schooled in the art including, but not limited to, the rabbit concanavalin A (ConA) lacrimal gland model, the scopolamine mouse model (subcutaneous or transdermal), the Botulinumn mouse lacrimal gland model, or any of a number of spontaneous rodent auto-immune models that result in ocular gland dysfunction (e.g. NOD-SCID, MRL/lpr, or NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 and Schrader et al., Developmental Opthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, each of which is incorporated herein by reference in its entirety). Endpoints in these models may include histopathology of the ocular glands and eye (cornea, etc.) and possibly the classic Schirmer test or modified versions thereof (Barabino et al.) which measure tear production. Activity may be assessed by dosing via multiple routes of administration (e.g. systemic or topical) which may begin prior to or after measurable disease exists.

Compounds may be evaluated in one or more preclinical models of uveitis known to those schooled in the art. These include, but are not limited to, models of experimental autoimmune uveitis (EAU) and endotoxin induced uveitis (EIU). EAU experiements may be performed in the rabbit, rat, or mouse and may involve passive or activate immunization. For instance, any of a number or retinal antigens may be used to sensitize animals to a relevant immunogen after which animals may be challenged ocularly with the same antigen. The EIU model is more acute and involves local or systemic administration of lipopolysaccaride at

sublethal doses. Endpoints for both the EIU and EAU models may include fundoscopic exam, histopathology amongst others. These models are reviewed by Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, which is incorporated herein by reference in its entirety). Activity is assessed by dosing via multiple routes of administration (e.g. systemic or topical) which may begin prior to or after measurable disease exists. Some models listed above may also develop scleritis/episcleritis, chorioditis, cyclitis, or iritis and are therefore useful in investigating the potential activity of compounds for the therapeutic treatment of these diseases.

Compounds may also be evaluated in one or more preclinical models of conjunctivitis known those schooled in the art. These include, but are not limited to, rodent models utilizing guinea-pig, rat, or mouse. The guinea-pig models include those utilizing active or passive immunization and/or immune challenge protocols with antigens such as ovalbumin or ragweed (reviewed in Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, which is incorporated herein by reference in its entirety). Rat and mouse models are similar in general design to those in the guinea-pig (also reviewed by Groneberg). Activity may be assessed by dosing via multiple routes of administration (e.g. systemic or topical) which may begin prior to or after measurable disease exists. Endpoints for such studies may include, for example, histological, immunological, biochemical, or molecular analysis of ocular tissues such as the conjunctiva.

Example G: Comparative Data

Table 3 below provides potency data for the compound of Example 1 compared with other JAK inhibitors described in US Pat. App. Pub. No. 2007/0135461.

Table 3

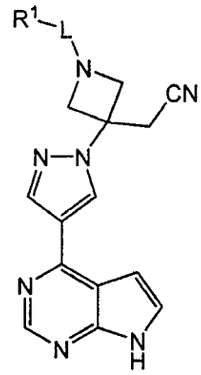
Compound	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK1 IC_{50} (nM)	INA-6 IC_{50} (nM)
Example 1	0.3	1.1	148
Example 82	0.3	1.3	NA
Example 83	1.5	5.5	NA
Comparative 1	1.4	7.6	1138
Comparative 2	1.2	2.2	505
Comparative 3	22	93	1900
Comparative 4	2.4	6.3	431
Comparative 5	3.7	1	2250

The JAK1 and JAK2 data in Table 3 was obtained using the *in vitro* assay procedures described in Example A above. The INA-6 data in Table 3 was obtained using the cellular assay procedure of Example B above, where the cancer cells used were INA-6 cells (Burger et al., *The Hematology Journal* (2001), 2, 42-53). Comparative 1 corresponds to the compound {1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile; Comparative 2 corresponds to the compound {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile; Comparative 3 corresponds to the compound 3-{1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}propanenitrile; Comparative 4 corresponds to the compound {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexyl}acetonitrile; and Comparative 5 corresponds to the compound N'-cyano-4-(cyanomethyl)-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboximidamide.

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the above description. Each reference cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



I

or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl; and

R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl;

wherein when L is SO_2, R^1 is other than OR^4.

2. The compound of claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is SO_2.

3. The compound of claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is CO.

4. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, 2-methylprop-1-yl, 1-methylprop-1-yl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 F.

5. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is C_{1-4} alkyl.

6. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is ethyl.

7. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl.

8. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is phenyl optionally substituted with F, methyl, or CN.

9. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is 5-membered heteroaryl selected from thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, and isoxazolyl, each optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

10. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is pyridinyl.

11. The compound of any one of claims 1-3, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is NR^2R^3 or OR^4.

12. The compound of claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is SO_2 and R^1 is C_{1-6} alkyl.

13. The compound of claim 1 selected from:

{1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

1-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;

1-[(1-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;

1-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;

1-(methylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(phenylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(isopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(propylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(tert-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3 -d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-sulfonamide;

{1-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonyl]-3-[4-(7H- pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]az etidin-3-yl}acetonitrile;

{3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazo l-1-yl]-1-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(isobutylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(sec-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-[(5-methyl-2-thienyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(pyridin-2-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(cyclopropylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

1-[(1-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;

{1-benzoyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-[(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetid in-3-yl}acetonitrile;

{1-(pyridin-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(3-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(4-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

3-({3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}carbonyl)benzonitrile;

[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazo l-1-yl]-1-(2-thienylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile;

[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile;

{1-(1H-indol-2-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

{1-(1H-pyrazol-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3 -d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;

isobutyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate;

phenyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate;

benzyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate; and

3-(cyanomethyl)-N-phenyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt of any of the aforementioned.

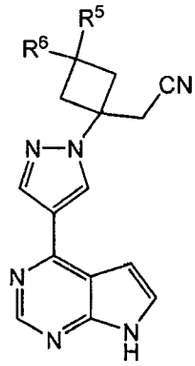
14. {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile phosphoric acid salt.

16. A composition comprising a compound of any one of claims 1-15, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

17. The composition of claim 16 which is suitable for topical administration.

18. A compound of Formula II:



II

or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^5 and R^6 are independently selected from H, F, CN, OH, C_{1-4} alkyl, benzyloxy, C_{2-8} dialkylaminosulfonyl, and 5-membered heteroaryl, wherein said alkyl is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents selected from F, OH, CN, and C_{1-4} alkoxy, and wherein said 5-membered heteroaryl is optionally substituted with C_{1-4} alkyl,

wherein when one of R^5 and R^6 is OH, then the other of R^5 and R^6 is other than CN or F.

19. The compound of claim 18, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^5 and R^6 is H and the other is selected from H, F, CN, OH, C_{1-4} alkyl, benzyloxy, C_{2-8} dialkylaminosulfonyl, and 5-membered heteroaryl, wherein said alkyl is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents selected from F, OH, CN, and C_{1-4} alkoxy, and wherein said 5-membered heteroaryl is optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

20. The compound of claim 18, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 and R^6 are independently selected from H, F, CN, OH, and methyl.

21. The compound of claim 18, or pharmaceutically acceptable salt thereof, R^5 and R^6 are independently selected from H and CN.

22. The compound of claim 18 selected from:

3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanesulfonamide;

3-isoxazol-3-yl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

{3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidn-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile;

{3-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acetonitrile;

1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3-(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3-(fluoromethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3-(difluoromethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

2,2'-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3-diyl]diacetonitrile;

3-(cyanomethyl)-1-methyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile;

3-(cyanomethyl)-1-(methoxymethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile;

3-(cyanomethyl)-1-(fluoromethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile;

1,3-bis(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile;

3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-

yl]cyclobutanecarbonitrile;

3,3-bis(hydroxymethyl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3,3-bis(fluoromethyl)-1-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

2,2',2"-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutane-1,3,3-triyl]triacetonitrile;

3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3-fluoro-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3-methyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

3,3-dimethyl-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile; and

3-(benzyloxy)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutylacetonitrile;

or a pharmaceutically acceptable salt of any of the aforementioned.

23. 3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. cis-3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. trans-3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A composition comprising a compound of any one of claims 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

27. The composition of claim 26 which is suitable for topical administration.

28. A method of treating an autoimmune disease in a patient comprising administering to said pateint a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The method of claim 28 wherein said autoimmune disease is a skin disorder, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis, type I diabetes, lupus, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, myasthenia gravis, immunoglobulin nephropathies, myocarditis, or autoimmune thyroid disorder.

30. The method of claim 29 wherein said autoimmune disease is rheumatoid arthritis.

31. The method of claim 29 wherein said autoimmune diseases is a skin disorder.

32. The method of claim 31 wherein said skin disorder is atopic dermatitis, psoriasis, skin sensitization, skin irritation, skin rash, contact dermatitis or allergic contact sensitization.

33. A method of treating cancer in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

34. The method of claim 33 wherein said cancer is a solid tumor.

35. The method of claim 33 wherein said cancer is prostate cancer, renal cancer, hepatic cancer, breast cancer, lung cancer, thyroid cancer, Kaposi's sarcoma, Castleman's disease or pancreatic cancer.

36. The method of claim 33 wherein said cancer is lymphoma, leukemia, or multiple myeloma.

37. A method of treating a myeloproliferative disorder in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The method of claim 37 wherein said myeloproliferative disorder (MPD) is polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF), chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), hypereosinophilic syndrome (HES), idiopathic myelofibrosis (IMF), or systemic mast cell disease (SMCD).

39. A method of treating an inflammatory disease in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. A method of treating organ transplant rejection in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and 18-25, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

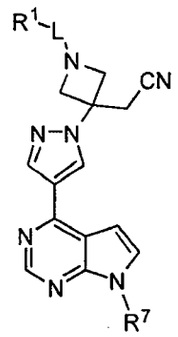
41. A method of treating rheumatoid arthritis in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

42. A method of treating rheumatoid arthritis in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. A method of treating primary myelofibrosis (PMF) in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

44. A method of treating primary myelofibrosis (PMF) in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

45. A method for preparing a compound of any one of claims 1 to 15, comprising treating a compound of Formula Ia:



Ia

to remove the R^7 moiety; wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl;

R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl; and

R^7 is a protecting group;

wherein when L is SO_2, R^1 is other than OR^4.

46. The method of claim 45, wherein R^7 is a group which is resistant to room temperature acidic conditions.

47. The method of claim 45, wherein R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl.

48. The method of claim 46 or 47, wherein said treating comprises treating with lithium tetrafluoroborate or trifluoroborate etherate, followed by treating with ammonium hydroxide.

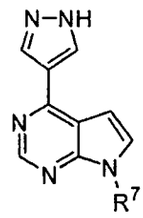
49. The method of claim 45, wherein R^7 is N-pivaloyloxymethyl.

50. The method of claim 46 or 49, wherein said treating comprises treating with base.

51. The method of claim 50, wherein said base is sodium hydroxide or lithium hydroxide.

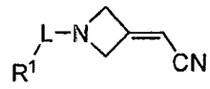
52. The method of any one of claims 45 to 51, further comprising reacting said compound of Formula I with phosphoric acid to form the phosphate salt.

53. The method of any one of claims 45 to 51, further comprising reacting a compound of Formula Ib:



Ib

with a compound of Formula Ic:



Ic

to form said compound of Formula Ia.

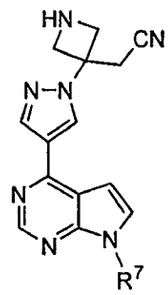
54. The method of claim 53, wherein said reacting of said compound of Formula Ib and said compound of Formula Ic is performed in the presence of a Michael addition catalyst.

55. The method of claim 54, wherein said Michael addition catalyst is a tetraalkylammonium halide, tetraalkylammonium hydroxide, guanidine, amidine, hydroxide, alkoxide, silicate, alkali metal phosphate, oxide, tertiary amine, alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydrogen phosphate, phosphine, or alkali metal salt of a carboxylic acid.

56. The method of claim 54, wherein said Michael addition catalyst is tetramethyl guanidine, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane, tert-butyl ammonium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, tripotassium phosphate, sodium silicate, calcium oxide, triethylamine, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, potassium hydrogen phosphate, triphenyl phosphine, triethyl phosphine, potassium acetate, or potassium acrylate.

57. The method of claim 54, wherein said Michael addition catalyst is 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene.

58. The method of any one of claims 45 to 52, further comprising reacting a compound of Formula Id:



Id

with a compound of formula R^8-L-R^1 to form said compound of Formula Ia; wherein R^8 is a leaving group.

59. The method of claim 58, wherein R^8 is halogen or C_{1-4} alkoxy.

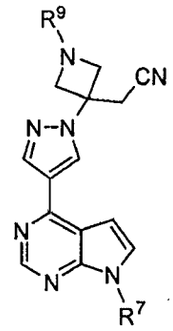
60. The method of claim 58, wherein R^8 is chloro.

61. The method of any one of claims 58 to 60, wherein said reacting of said compound of Formula Id with said compound of formula R^8-L-R^1 is performed in the presence of a base.

62. The method of claim 61, wherein said base is a tertiary amine.

63. The method of claim 61 wherein said base is diisopropylethylamine.

64. The method of any one of claims 58 to 63, further comprising treating a compound of Formula Ie:



Ie

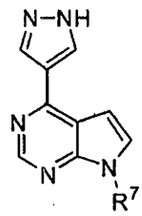
to remove the R^9 group thereby forming said compound of Formula Id; wherein R^9 is a protecting group.

65. The method of claim 64, wherein R^9 is C_{1-6} alkoxycarbonyl.

66. The method of claim 64, wherein R^9 is tert-butoxycarbonyl.

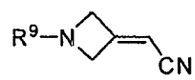
67. The method of any one of claims 64 to 66, wherein said treating of said compound of Formula Ie comprises treating with hydrochloric acid in 1,4-dioxane.

68. The method of any one of claims 64 to 67, further comprising reacting a compound of Formula Ib:



Ib

with a compound of Formula If:



If

to form said compound of Formula Ie.

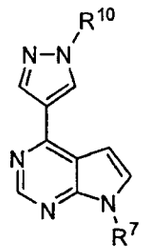
69. The method of claim 68, wherein said reacting of said compound of Formula Ib and said compound of Formula If is performed in the presence of a Michael addition catalyst.

70. The method of claim 69, wherein said Michael addition catalyst is a tetraalkylammonium halide, tetraalkylammonium hydroxide, guanidine, amidine, hydroxide, alkoxide, silicate, alkali metal phosphate, oxide, tertiary amine, alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydrogen phosphate, phosphine, or alkali metal salt of a carboxylic acid.

71. The method of claim 69, wherein said Michael addition catalyst is tetramethyl guanidine; 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-ene, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane, tert-butyl ammonium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, tripotassium phosphate, sodium silicate, calcium oxide, triethylamine, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, potassium hydrogen phosphate, triphenyl phosphine, triethyl phosphine, potassium acetate, or potassium acrylate.

72. The method of claim 69, wherein said Michael addition catalyst is 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene.

73. The method of any one of claims 53 to 57 and 68 to 72, further comprising treating a compound of Formula Ig:



Ig

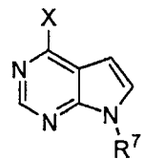
to remove the R^{10} group thereby forming said compound of Formula Ib; wherein R^{10} is a protecting group.

74. The method of claim 73, wherein R^{10} is a group which is deprotected under room temperature acidic conditions.

75. The method of claim 73, wherein R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl.

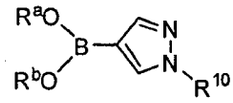
76. The method of any one of claims 73 to 75, wherein said treating of said compound of Formula Ig comprises treating with an aqueous solution of from about 1 N to about 5 N hydrochloric acid at a temperature of from about 10 °C to about 30 °C.

77. The method of any one of claims 73 to 76, further comprising reacting a compound of Formula Ih:



Ih

with a compound of Formula Il:



Il

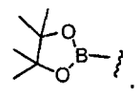
in the presence of a palladium catalyst and a base to form said compound of Formula Ig; wherein:

X is a tosylate group, a triflate group, iodo, chloro, or bromo; and

R^a and R^b are each independently H or C_{1-6} alkyl; or

R^a and R^b, together with the oxygen atoms to which they are attached and the boron atom, form a 5- to 6-membered heterocyclic ring, which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 C_{1-4} alkyl groups.

78. The method of claim 77, wherein R^a and R^b, together with the oxygen atoms to which they are attached and the boron atom, form the moiety:



79. The method of claim 77 or 78, wherein X is chloro, bromo, or iodo.

80. The method of claim 77 or 78, wherein X is chloro.

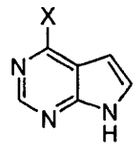
81. The method of any one of claims 77 to 80, wherein said palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or tetrakis(tri(*o*-tolyl)phosphine)palladium(0).

82. The method of any one of claims 77 to 80, wherein said palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

83. The method of any one of claims 77 to 82, wherein said base is an alkali metal carbonate.

84. The method of any one of claims 77 to 82, wherein said base is potassium carbonate.

85. The method of any of claims 77 to 84, comprising protecting a compound of Formula Ir:



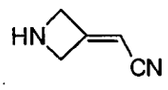
Ir

with a R^7 group.

86. The method of claim 85, wherein R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl.

87. The method of claim 85, wherein R^7 is N-pivaloyloxymethyl.

88. The method of any one of claims 53 to 57 and 73-87, further comprising reacting the compound of Formula Ik:



Ik

or salt thereof, with a compound of formula R^8-L-R^1 in the presence of a base to form said compound of Formula Ic; wherein R^8 is a leaving group.

89. The method of claim 88, wherein R^8 is halogen or C_{1-4} alkoxy.

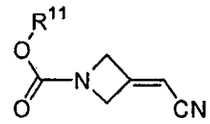
90. The method of claim 88, wherein R^8 is chloro.

91. The method of any one of claims 88 to 91, wherein said base is a tertiary amine.

92. The method of any one of claims 88 to 91, wherein said base is diisopropylethylamine.

93. The method of any one of claims 88 to 92, wherein said salt of said compound of Formula Ik is the hydrochloride salt.

94. The method of any one of claims 88 to 93, further comprising treating a compound of Formula Im:



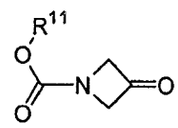
Im

to remove said -C(=O)OR^{11} moiety thereby forming said compound of Formula Ik; wherein R^{11} is C_{1-6} alkoxycarbonyl.

95. The method of claim 94, wherein R^{11} is tert-butoxycarbonyl.

96. The method of claim 94 or 95, wherein said treating of said compound of Formula Im comprises treating with aqueous hydrochloric acid.

97. The method of any one of claims 94 to 96, further comprising reacting a compound of Formula In:

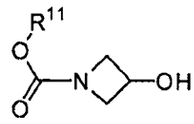


In

with a Wittig-type reagent containing a cyanomethyl or cyanomethyl ylide group to form said compound of Formula Im.

98. The method of claim 97, wherein said Wittig reagent is diethyl cyanomethyl phosphonate.

99. The method of claim 96 or 97, further comprising treating a compound of Formula Io:

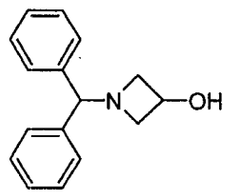


Io

with an oxidizing agent component to form said compound of Formula In.

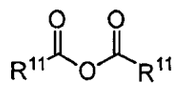
100. The method of claim 99, wherein said oxidizing agent component comprises 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl and sodium hypochlorite.

101. The method of claim 99 or 100, further comprising treating a compound of Formula Ip:



Ip

with a compound of Formula Iq:



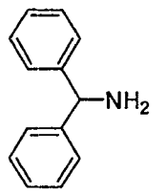
Iq

under catalytic hydrogenation conditions to form said compound of Formula Io.

102. The method according to claim 101, wherein said catalytic hydrogenation conditions comprises hydrogen gas and a palladium on carbon catalyst.

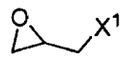
103. The method according to claim 101 or 102, further comprising the steps of:

(a) reacting a compound of Formula Ir:



Ir

with a compound of Formula Is:



Is

to form the halide salt of said compound of Formula Ip; and

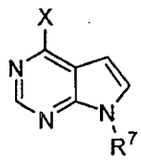
(b) treating said salt of said compound of Formula Ip with a base to form said compound of Formula Ip;

wherein X^1 is halogen.

104. The method according to claim 103, wherein X^1 is chloro.

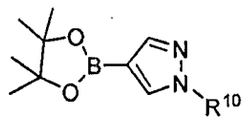
105. A method for preparing a compound of claim 1, comprising:

(a) reacting a compound of Formula Ih:

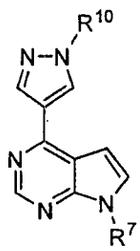


Ih

with a compound of formula:

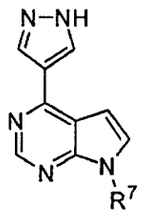


in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and an alkali metal carbonate base to form a compound of Formula Ig:



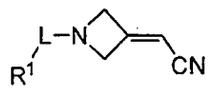
Ig ;

(b) treating said compound of Formula Ig to remove the R^{10} group to form a compound of Formula Ib:



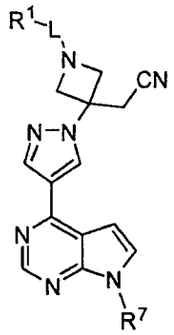
Ib ;

(c) reacting said compound of Formula Ib with a compound of Formula Ic:



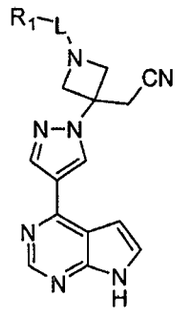
Ic

in the presence of a catalytic or stoichiometric amount of 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene to form said compound of Formula Ia:



Ia ;

(d) treating said compound of Formula Ia to remove the R^7 moiety to form a compound of Formula I:



I

wherein:

L is SO_2;

R^1 is C_{1-6} alkyl;

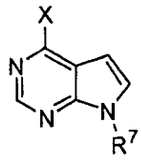
R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxyethyl or 2-pivaloyloxymethyl;

R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl; and

X is chloro.

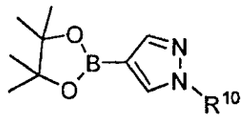
106. A method for preparing a compound of claim 1, comprising:

(a) reacting a compound of Formula Ih:

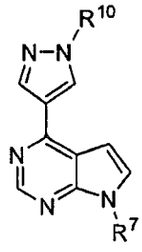


Ih

with a compound of formula:

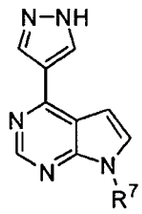


in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and an alkali metal carbonate or alkali metal hydrogen carbonate base to form a compound of Formula Ig:



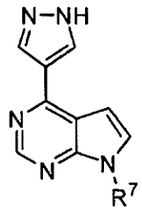
Ig ;

(b) treating said compound of Formula Ig to remove the R^{10} group to form a compound of Formula Ib:



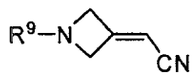
Ib ;

(c) reacting a compound of Formula Ib:



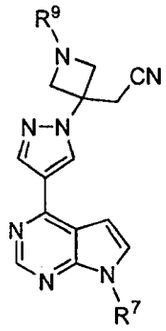
Ib

with a compound of Formula If:



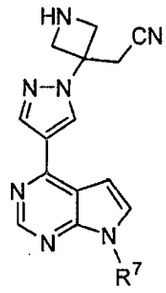
If

in the presence of a catalytic or stoichiometric amount of 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene to form a compound of Formula Ie:



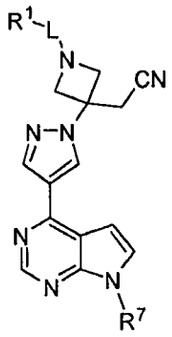
Ie ;

(d) treating said compound of Formula Ie to remove the R^9 group thereby forming a compound of Formula Id:



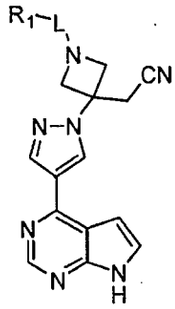
Id

(e) reacting said compound of Formula Id with a compound of formula R^8-L-R^1 to form a compound of Formula Ia:



Ia ;

(f) treating said compound of Formula Ia to remove the R^7 moiety to form a compound of Formula I:



I

wherein:

L is SO_2;

R^1 is C_{1-6} alkyl;

R^7 is 2-(trimethylsilyl)ethoxyethyl or 2-pivaloyloxymethyl;

R^8 is chloro;

R^9 is tert-butoxycarbonyl;

R^{10} is 1-(ethoxy)ethyl; and

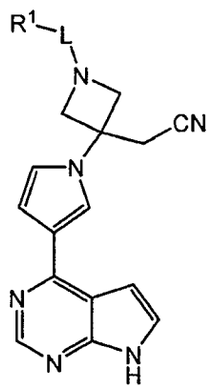
X is chloro.

107. The method of claim 105 or 106, wherein said compound is {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile.

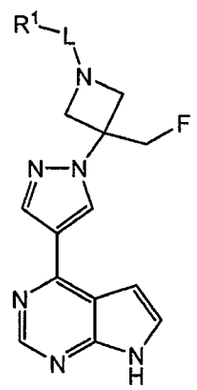
108. The method of claim 105 or 106, further comprising reacting said compound of Formula I with phosphoric acid to form the phosphate salt.

109. The method of claim 108, wherein said compound is {1-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile phosphoric acid salt.

110. A compound of Formula III or IV:



III



IV

or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

L is SO_2 or CO;

R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, indolyl, NR^2R^3, or OR^4, wherein said alkyl, cycloalkyl, phenyl, or heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from F, CN, and C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-4} alkyl, and phenyl; and

R^4 is C_{1-6} alkyl, phenyl, or benzyl;

wherein when L is SO_2, R^1 is other than OR^4.

111. The compound of claim 110, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is SO_2.

112. The compound of claim 110, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is CO.

113. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, 2-methylprop-1-yl, 1-methylprop-1-yl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 F.

114. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is C_{1-4} alkyl.

115. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is ethyl.

116. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl.

117. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is phenyl optionally substituted with F, methyl, or CN.

118. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is 5-membered heteroaryl selected from thienyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, and isoxazolyl, each optionally substituted with C_{1-4} alkyl.

119. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is pyridinyl.

120. The compound of any one of claims 110-112, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is NR^2R^3 or OR^4.

121. The compound of claim 110, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is SO_2 and R^1 is C_{1-6} alkyl.

122. The compound of claim 110 which is selected from:

{1-(ethylsulfonyl)-3-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile; and

4-{1-[1-(Ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

123. A composition comprising a compound of any one of claims 110-122, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

124. The composition of claim 123 which is suitable for topical administration.

125. A method of treating an autoimmune disease in a patient comprising administering to said pateint a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 110-122, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

126. The method of claim 125 wherein said autoimmune disease is rheumatoid arthritis.

127. The method of claim 125 wherein said autoimmune diseases is a skin disorder.

128. A method of treating cancer in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 110-122, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

129. A method of treating a myeloproliferative disorder in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 110-122, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

130. The method of claim 129 wherein said myeloproliferative disorder (MPD) is polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF), chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), hypereosinophilic syndrome (HES), idiopathic myelofibrosis (IMF), or systemic mast cell disease (SMCD).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/036635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/135461 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 14 June 2007 (2007-06-14) cited in the application paragraph [0002]; claim 1; examples 67,68d,69b,271,742,743	1-130
X	WO 2007/117494 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; MESSERSMITH DAVID [US]; MALTAI) 18 October 2007 (2007-10-18) paragraph [0100]; claim 1; examples 250,251	1-130

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2009	03/06/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/036635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007135461 A1	14-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
		AU 2006326548 A1	21-06-2007
		CA 2632466 A1	21-06-2007
		EC SP088540 A	30-07-2008
		EP 1966202 A1	10-09-2008
		KR 20080079677 A	01-09-2008
		WO 2007070514 A1	21-06-2007
WO 2007117494 A	18-10-2007	AU 2007235487 A1	18-10-2007
		CA 2648250 A1	18-10-2007
		EP 2001884 A1	17-12-2008
		US 2009088445 A1	02-04-2009

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de azetidina y ciclobutano, así como sus composiciones y métodos de uso y preparación, que son inhibidores de JAK útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con JAK incluyendo, por ejemplo, desórdenes inflamatorios y autoinmunes, así como cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas quinasas (PKs) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes incluyendo el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación y morfogénesis de órganos, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catálisis de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando por tanto las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Adición de las funciones en los tejidos/órganos normales, muchas proteínas quinasas también juegan papeles especializados en un huésped de enfermedades humanas incluyendo el cáncer. Un subconjunto de proteínas quinasas (también denominadas proteínas quinasas oncogénicas), cuando están desreguladas, pueden causar formación y crecimiento de tumores y adicionalmente contribuyen al mantenimiento y progresión de los tumores. Hasta ahora, las proteínas quinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y más atractivos de proteínas objetivo para la intervención del cáncer y desarrollo de fármacos.

La familia de quinasas Janus (JAK) juega un papel en la regulación dependiente de la citoquina de la proliferación y función de células involucradas en la respuesta inmune. Actualmente, hay cuatro miembros conocidos en la familia de JAK de mamíferos: JAK1 (también conocido como quinasa Janus 1), JAK2 (también conocido como quinasa Janus 2), JAK3 (también conocido como quinasa Janus, leucocito; JAKL; L-JAK y quinasa Janus 3) y TYK2 (también conocido como quinasa dos de la proteína tirosina). Las proteínas JAK varían en tamaño desde 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología JAK conservada (JH); uno de estos es un dominio funcional catalítico de la quinasa, y otro es un dominio pseudoquinasa que sirve potencialmente como una función reguladora y/o sirve como un sitio de acomodación para STATs.

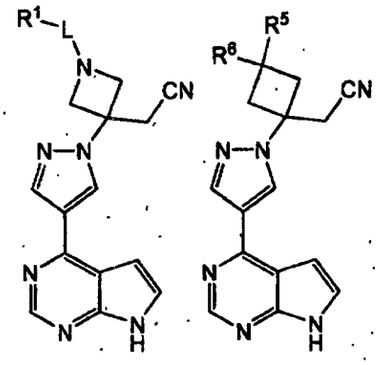
El bloqueo de la transducción de señales en el nivel de las quinasas JAK soporta la promesa para desarrollar tratamientos para enfermedades inflamatorias,

enfermedades autoinmunes, enfermedades mieloproliferativas y cánceres humanos, para nombrar unos pocos. La inhibición de las quinasas JAK también se prevé con beneficios terapéuticos en pacientes que sufren desórdenes inmunes de la piel tales como psoriasis, y sensibilización de la piel. De acuerdo con ello, los inhibidores de las quinasas Janus son buscados ampliamente y varias publicaciones reportan clases de compuestos efectivos. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, incluyendo pirrolopiridina y pirrolopirimidinas, se reportan en U.S. Ser. No. 11/637,545, presentada el 12 de diciembre de 2006.

Así, agentes nuevos o mejorados que inhiban las quinasas tales como las quinasas Janus son necesarios continuamente para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más efectivos para tratar cáncer y otras enfermedades. Los compuestos y procesos descritos aquí están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

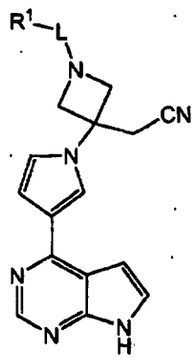
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee, *inter alia*, inhibidores de JAK de Fórmulas I, II, III, y IV:

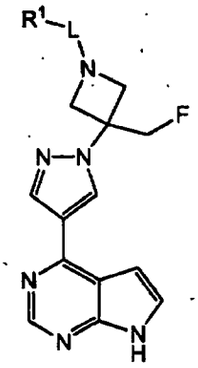


I

II



III



IV

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los miembros constituyentes son definidos más abajo.

La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee adicionalmente métodos para tratar cualquiera de las diversas enfermedades asociadas con las JAK y desórdenes citados aquí administrando a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

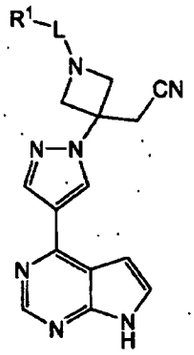
La presente invención provee adicionalmente compuestos de Fórmulas I, II, III, y IV, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia.

La presente invención provee adicionalmente use de los compuestos de Fórmulas I, II, III, y IV, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la producción de un medicamento para uso en terapia.

La presente invención provee adicionalmente métodos para la preparación de los compuestos de Fórmulas I, II, III, y IV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, *inter alia*, inhibidores de JAK de Fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho alquilo cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo y fenilo; y

R^4 es C_{1-6} alquilo fenilo, o bencilo.

En algunas realizaciones, cuando L es SO_2, y entonces R^1 es diferente de OR^4.

En algunas realizaciones, cuando L es SO_2, y entonces R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o NR^2R^3, donde dicho alquilo cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F y C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, cuando L es CO, y entonces R^1 es C_{3-7} cicloalquilo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN y C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, L es SO_2.

En algunas realizaciones, L es CO.

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilprop-1-ilo, 1-metilprop-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 F.

En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es etilo.

En algunas realizaciones, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con F, metilo, o CN.

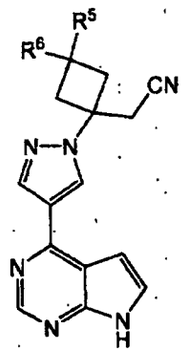
En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de entre tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo.

En algunas realizaciones, R^1 es NR^2R^3 o OR^4.

En algunas realizaciones, L es SO_2 y R^1 es C_{1-6} alquilo.

La presente invención provee adicionalmente compuestos de Fórmula II:



II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de entre H, F, CN, OH, C_{1-4} alquilo benciloxi, C_{2-8} dialquilaminosulfonilo, y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre F, OH, CN, y C_{1-4} alcoxi, y donde dicho heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

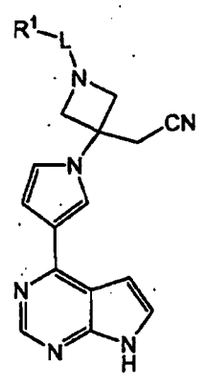
En algunas realizaciones, cuando uno de R^5 y R^6 es OH, y entonces el otro de R^5 y R^6 es diferente de CN o F.

En algunas realizaciones, uno de R^5 y R^6 es H y el otro es seleccionado de H, F, CN, OH, C_{1-4} alquilo benciloxi, C_{2-8} dialquilaminosulfonilo, y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre F, OH, CN, y C_{1-4} alcoxi, y donde dicho heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

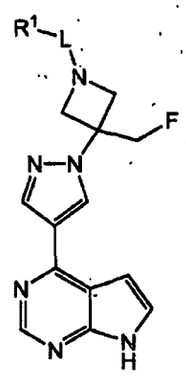
En algunas realizaciones, R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de entre H, F, CN, OH, y metilo.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de entre H y CN.

La presente invención provee adicionalmente un compuesto de Fórmula III o IV:



III



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho alquilo cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo y fenilo; y

R^4 es C_{1-6} alquilo fenilo, o bencilo;

donde cuando L es SO_2, R^1 es diferente de OR^4.

En algunas realizaciones, L es SO_2.

En algunas realizaciones, L es CO.

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilprop-1-ilo, 1-metilprop-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 F.

En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es etilo.

En algunas realizaciones, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con F, metilo, o CN.

En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de entre tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, o isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo.

En algunas realizaciones, R^1 es NR^2R^3 o OR^4.

En algunas realizaciones, L es SO_2 y R^1 es C_{1-6} alquilo.

En diversos lugares de la presente especificación, los sustituyentes de compuestos de la invención son revelados en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C_{1-6} alquilo" está específicamente dirigido a describir individualmente metilo, etilo, C_3 alquilo, C_4 alquilo, C_5 alquilo y C_6 alquilo.

Se aprecia adicionalmente que ciertos aspectos de la invención que, por claridad, son descritos en el contexto de realizaciones separadas, también pueden ser provistos en combinación en una modalidad sencilla. A la inversa, diversos aspectos de la invención que son, por brevedad, descritos en el contexto de una modalidad sencilla, también pueden ser provistos separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

Según se usa aquí, el término "alquilo" está indicado para referirse a un grupo hidrocarburo saturado el cual es de cadena recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (*e.g.*, n-propilo e isopropilo), butilo (*e.g.*, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo), pentilo (*e.g.*, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener desde 1 hasta aproximadamente 20, desde 2 hasta aproximadamente 20, desde 1 hasta aproximadamente 10, desde 1 hasta aproximadamente 8, desde 1 hasta aproximadamente 6, desde 1 hasta aproximadamente 4, o desde 1 hasta aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquilo enlazante se denomina aquí como "alquileno."

Según se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos y grupos alquinilo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (*e.g.*, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por oxo o sulfuro. Grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo. También incluidos en la definición de cicloalquilo hay porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (e.g., que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados

benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede ser enlazado a través de cualquier átomo formador de anillo incluyendo un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado.

Según se usa aquí, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo miembro del anillo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (*e.g.*, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, o isoxazolilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es indolilo. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en una unidad heteroarilo puede ser sustituido por oxo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 hasta aproximadamente 14, 4 hasta aproximadamente 14, 3 hasta aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 hasta aproximadamente 4, 1 hasta aproximadamente 3, o 1 a 2 heteróatomos.

Según se usa aquí, "benciloxi" se refiere a –O-bencilo.

Según se usa aquí, "dialquilaminosulfonilo" se refiere a $-SO_2$-N(alquil)$_2$.

Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (*e.g.*, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están apuntados, a menos que se indique otra cosa. Compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la

presente invención están descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Donde un compuesto capaz de estereosiomerismo o isomerismo geométrico es designado en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones específicas R/S o cis/trans, se entiende que todos tales isómeros están contemplados.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido *α*-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereisoméricamente puras de *β*-metilbencilamina (*e.g.*, formas *S* y *R*, o formas estereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también puede ser llevada a cabo por elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (*e.g.*, dinitrobenzoilfenilglicina). Una composición solvente adecuada de elución puede ser determinada por una persona experimentada en la técnica.

Compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la concomitante migración de un protón. Formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen las mismas fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona – enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama – lactima, pares amida – ácido imídico, pares enamina – iminas, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos 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 estéricamente aseguradas en una forma mediante una apropiada sustitución.

Compuestos de la invención incluyen adicionalmente hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

El término, "compuesto," según se usa aquí está previsto para incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, e isótopos de las estructuras representadas.

Todos los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser encontrados junto con otras sustancias tales como agua y solventes (e.g. hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

Los compuestos de la invención pueden también incluir todos los isótopos de átomos que se presentan en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el cual se forma o es detectado. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% por peso del compuesto de la invención, o una sal del mismo. Métodos para aislar los compuestos y sus sales son de rutina en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico sano, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o otro problema o complicación, conmensurado con una razonable relación beneficio/riesgo.

Las expresiones, "temperatura del ambiente" y "temperatura ambiente," según se usan aquí, son entendidas en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, e.g., a una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del lugar en el cual la reacción es llevada a cabo, por ejemplo, una temperatura desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Según se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto de

origen es modificado convirtiendo una fracción existente ácido o base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas de origen formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto de origen que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas libres básicas o ácidas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo (ACN) son preferidos. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, pueden ser preparados usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizados de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas conocidas.

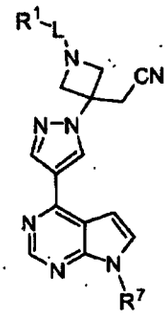
Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden ser llevadas a cabo en solventes adecuados los cuales pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios, o productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, *e.g.*, temperatura que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa particular de la reacción, los solventes adecuados para una etapa particular de reacción pueden ser seleccionados por el técnico experto.

La preparación de compuestos de la invención puede involucrar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados, pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores

puede ser encontrada, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups en Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden ser monitoreadas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (e.g., ^{1}H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

La presente invención provee un método para formar un compuesto de Fórmula I como se muestra más abajo en el Esquemas 1, 2, y 3. De acuerdo con ello, en la etapa (i) del Esquema 1, el compuesto de Fórmula I se prepara por un método que comprende tratar un compuesto de Fórmula Ia:



Ia

para retirar la unidad estructural R^7; donde:

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde el alquilo cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo y fenilo;

R^4 es C_{1-6} alquilo fenilo, o bencilo; y

R^7 es un grupo protector;

donde cuando L es SO_2, R^1 es diferente de OR^4.

Los grupos protectores de R^7 apropiados incluyen, pero no se limitan a los grupos protectores para aminas delineados en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su

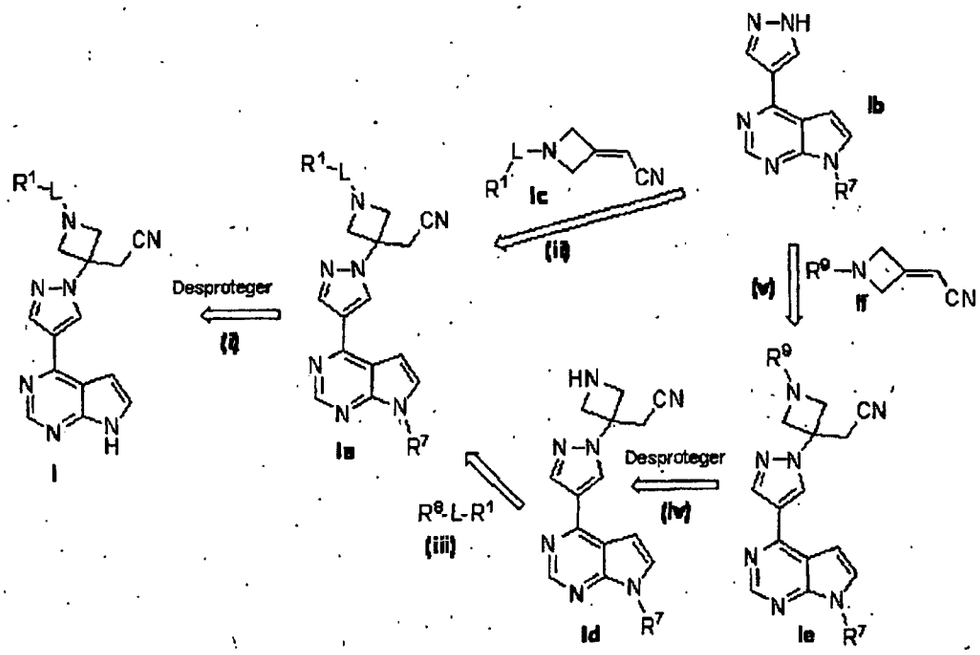
totalidad. En algunas realizaciones, el grupo protector para el grupo R^7 es uno que es estable a las condiciones para remover el R^{10} grupo protector en la etapa (vi) del Esquema 2. En algunas realizaciones, el grupo protector para el grupo R^7 es uno que es estable a las condiciones para remover el R^9 grupo protector en la etapa (iv) del Esquema 1. En algunas realizaciones, R^7 es un grupo que es resistente a condiciones de temperatura ambiente en condiciones ácidas. En algunas realizaciones, el R^7 es un grupo que no es removido en ácido clorhídrico 1 a 5 N a temperatura ambiente, a una temperatura desde aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 40 °C, a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 40 °C, o a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, R^7 es benciloxicarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxicarbonilo (Tsc), t-butoxicarbonilo (BOC), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo (Doc), ciclohexiloxicarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TcBOC), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfoniletilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazinilo, metoximetilo, t-butoximetilo (Bum), benciloximetilo (BOM), o 2-tetrahidropiranilo (THP). En algunas realizaciones, R^7 es 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM). En algunas realizaciones, R^7 es N-pivaloiloximetilo (POM).

El tratamiento del compuesto de Fórmula Ia para retirar el grupo R^7 puede ser efectuado por métodos conocidos en la técnica para la remoción de grupos protectores particulares para aminas, como aquéllos en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo R^7 es removido por tratamiento con ión fluoruro (e.g., tratar con fluoruro de tetrabutilamonio), ácido clorhídrico, piridinio p-toluenosulfónico ácido (PPTS), o un ácido de Lewis (e.g., tetrafluoroborato de litio)). En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar con tetrafluoroborato de litio, seguido por tratamiento con hidróxido de amonio (e.g., cuando R^7 es 2-(trimetilsilil)etoximetil). En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar con una base (e.g., R^7 es N-pivaloiloximetil). En algunas realizaciones, la base es un hidróxido de metal alcalino. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar con hidróxido de sodio o amoniaco en un solvente tal como metanol o agua.

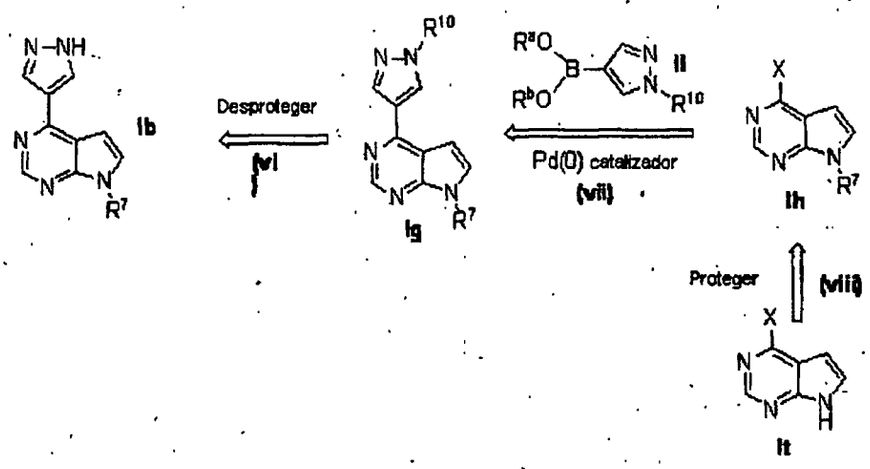
En algunas realizaciones, para desproteger el grupo de protección SEM, se emplea un protocolo suave de dos etapas. El sustrato protegido con SEM de Fórmula Ia se trata con tetrafluoroborato de litio ($LiBF_4$) o trifluoroborato eterato en acetonitrilo acuoso a temperatura ambiente o elevada (en algunas realizaciones, a aproximadamente 80 °C) por diez a veinte horas. El correspondiente intermedio hidroximetilo resultante se trata entonces subsecuentemente con hidróxido de amonio acuoso (NH_4OH) a temperatura ambiente para proveer el compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, para la desprotección POM, se usa una solución de hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de litio (LiOH) acuoso. Así, una suspensión del compuesto POM-protegido de Fórmula Ia, se trata con una solución 1 N de hidróxido de sodio acuoso a temperatura ambiente por dos o tres horas. El producto deseado de Fórmula I puede ser obtenido después de la típica manipulación ácido-base.

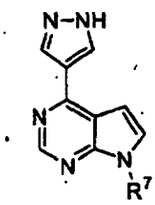
Esquema 1



Esquema 2

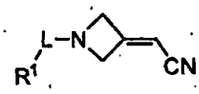


En la etapa (ii), el compuesto de Fórmula Ia es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



Ib

con un compuesto de Fórmula Ic:



Ic

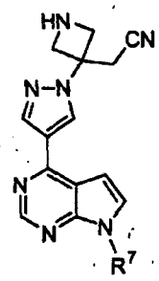
para formar el compuesto de Fórmula Ia.

La etapa (ii) del Esquema 1 es una reacción de adición de Michael entre el compuesto de Fórmula Ib y el compuesto de Fórmula Ic. La adición de Michael puede ser promovida por un catalizador de adición de Michael, tal como una base. En algunas realizaciones, al catalizador de adición de Michael es un haluro de tetraalquilamonio, tetraalquilhidróxido de amonio, guanidina, amidina, hidróxido, alcóxido, silicato, fosfato de metal alcalino, óxido, amina terciaria, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidrógeno fosfato de metal alcalino, fosfina, o sal de metal alcalino de un ácido carboxílico. En algunas realizaciones, al catalizador de adición de Michael es tetrametil guanidina, 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabiciclo(2.2.2) octano, tert-butilo hidróxido de

amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fosfato de tripotasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato de potasio, trifenil fosfina, trietil fosfina, acetato de potasio, o acrilato de potasio. En algunas realizaciones, al catalizador de adición de Michael es 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU). En algunas realizaciones, se usa una cantidad estequiométrica o de base se usa para facilitar la reacción de adición de Michael.

En algunas realizaciones, la reacción es efectuada en un solvente orgánico, tal como acetonitrilo o dimetilacetamida, a temperatura ambiente por de dos a seis horas. Bajo las condiciones de reacción optimizadas, el aducto de Michael deseado, el compuesto de Fórmula Ia, puede ser obtenido con alto rendimiento y pureza.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula Ia puede ser formado mediante el proceso mostrado en la etapa (iii) del Esquema 1. De acuerdo con ello, el compuesto de Fórmula Ia es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Id:



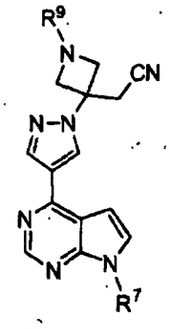
Id

con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 para formar el compuesto de Fórmula Ia; donde R^8 es un grupo saliente.

En algunas realizaciones, R^8 es cualquier buen grupo saliente conocido en la técnica. En algunas realizaciones, R^8 es halógeno o C_{1-4} alcoxi. En algunas realizaciones, R^8 es cloro.

En algunas realizaciones, el hacer reaccionar del compuesto de Fórmula Id con el compuesto de fórmula R^8-L-R^1 se lleva a cabo en la presencia de una base. En algunas realizaciones, la base es una amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares. En algunas realizaciones, la base es diisopropiletilamina.

En la etapa (iv) del Esquema 1, el compuesto de Fórmula Id es formado por un método que comprende tratar un compuesto de Fórmula Ie:



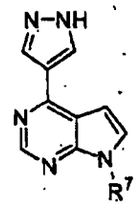
le

para retirar el grupo R^9 formando en consecuencia el compuesto de Fórmula Id; donde R^9 es un grupo protector.

Los grupos protectores de R^9 apropiados incluyen, pero no se limitan a los grupos protectores para aminas delineados en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. R^9 es un grupo protector que puede ser removido selectivamente bajo condiciones que no desplacen el grupo protector R^7. En algunas realizaciones, el R^9 es un grupo protector que puede ser removido bajo condiciones ácidas a temperatura ambiente, a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 40 °C, o a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, R^9 es C_{1-6} alcoxicarbonilo. En algunas realizaciones, R^9 es tert-butoxicarbonilo. Según se usa aquí, "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)O-alquilo.

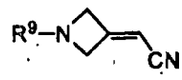
El tratamiento del compuesto de Fórmula Ie para retirar el grupo R^9 puede ser efectuado por métodos conocidos en la técnica para la remoción de grupos protectores particulares para aminas, como aquéllos en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Condiciones de tratamiento apropiadas no desplazan el grupo protector R^7. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende someter el compuesto de Fórmula Ie a condiciones ácidas a temperatura ambiente, a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 40 °C, o a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el tratamiento del compuesto de Fórmula Ie comprende tratar con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

En la etapa (v) del Esquema 1, el compuesto de Fórmula Ia ie es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



Ib

con un compuesto de Fórmula If:



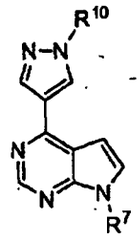
If

para formar el compuesto de Fórmula Ie.

La etapa (v) del Esquema 1 es una reacción de adición de Michael entre el compuesto de Fórmula Ib y el compuesto de Fórmula If. La adición de Michael puede ser promovida por un catalizador de adición de Michael, tal como una base. En algunas realizaciones, el catalizador de adición de Michael es un haluro de tetraalquilamonio, tetraalquilhidróxido de amonio, guanidina, amidina, hidróxido, alcóxido, silicato, fosfato de metal alcalino, óxido, amina terciaria, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidrógeno fosfato de metal alcalino, fosfina, o sal de metal alcalino de un ácido carboxílico. En algunas realizaciones, al catalizador de adición de Michael es tetrametil guanidina, 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabiciclo(2.2.2) octano, tert-butilo hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fosfato de tripotasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato de potasio, trifenil fosfina, trietil fosfina, acetato de potasio, o acrilato de potasio. En algunas realizaciones, al catalizador de adición de Michael es 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU). En algunas realizaciones, se usa una cantidad estequiométrica o catalítica de base se usa para facilitar la reacción de adición de Michael.

En algunas realizaciones, la reacción es efectuada en un solvente orgánico, tal como acetonitrilo o dimetilacetamida, a temperatura ambiente por de dos a seis horas. Bajo las condiciones de reacción optimizadas, el aducto de Michael deseado, el compuesto de Fórmula Ia, puede ser obtenido con alto rendimiento y pureza.

En la etapa (vi) del Esquema 2, el compuesto de Fórmula Ig es formado por un método que comprende tratar un compuesto de Fórmula Ig:



Ig

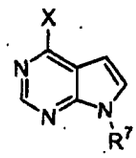
para retirar el grupo R^{10} formando en consecuencia el compuesto de Fórmula Ib; donde R^{10} es un grupo protector.

Los grupos protectores de R^{10} apropiados incluyen, pero no se limitan a los grupos protectores para aminas delineados en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. R^{10} es un grupo protector que puede ser removido selectivamente bajo condiciones que no desplacen el grupo protector R^7. En algunas realizaciones, el R^{10} es un grupo protector que puede ser removido bajo condiciones ácidas a temperatura ambiente, a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 40 °C, o a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, R^{10} es un grupo que es desprotegido bajo condiciones ácidas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, R^{10} es 1-(etoxi)etilo, tri(C_{1-6} alquil)sililo (e.g., t-butildimetilsililo ó triisopropilsilil), p-metoxibencil (PMB), trifenilmetilo (Tr), difenilmetilo, hidroximetilo, metoximetilo (MOM), dietoximetilo, o t-butildimetilsililmetilo. En algunas realizaciones, R^{10} es 1-(etoxi)etilo.

El tratamiento del compuesto de Fórmula Ig para retirar el grupo R^{10} puede ser efectuado por métodos conocidos en la técnica para la remoción de grupos protectores particulares para aminas, como aquéllos en Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar el compuesto de Fórmula Ig bajo condiciones ácidas (e.g., ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) a temperatura ambiente, a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 40 °C, o a una temperatura desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar el

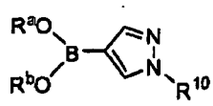
compuesto de Fórmula Ig con una solución acuosa de desde aproximadamente 1 N hasta aproximadamente 5 N de ácido clorhídrico a una temperatura de desde aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 30 °C.

En la etapa (vii) del Esquema 2, el compuesto de Fórmula 1g es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:



Ih

con un compuesto de Fórmula II:



II

en la presencia de un catalizador de paladio y una base para formar el compuesto de Fórmula Ig; donde:

X es un grupo tosilato, un grupo triflato, yodo, cloro, o bromo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo; o

R^a y R^b, junto con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos y el átomo de boro, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos C_{1-4} alquilo.

La etapa (vii) es una reacción de acoplamiento de Suzuki, la cual puede ser iniciada usando un cierto número de catalizadores de paladio(0) y paladio(II) y llevada a cabo bajo condiciones conocidas en la técnica (véase, e.g., Miyaura y Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, la cual se incorpora aquí en su totalidad). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(dppf)_2Cl_2$. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetrakis trifenilfosfina de paladio(0) o tetrakis tri(*o*-tolil)fosfina de paladio(0). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetrakis trifenilfosfina de paladio(0).

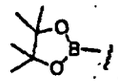
En algunas realizaciones, la carga del catalizador de paladio es desde aproximadamente 1 x 10^{-4} hasta aproximadamente 0,1 equivalentes. En algunas realizaciones, la carga del catalizador de paladio es desde aproximadamente 0,0010 hasta aproximadamente 0,0015 equivalentes. En algunas realizaciones, la relación estequiométrica del compuesto de Fórmula Ih al compuesto de Fórmula II es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,05, o desde aproximadamente a 1

hasta aproximadamente 1,35. En algunas realizaciones, el solvente para la etapa (vii) comprende agua y un solvente orgánico. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es 1,4-dioxano, 1-butanol, 1,2-dimetoxietano (DME), 2-propanol, tolueno o etanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente orgánico comprende una combinación de 1-butanol y DME.

En algunas realizaciones, la base es una base inorgánica. En algunas realizaciones, la base es una base orgánica. En algunas realizaciones, la base es un carbonato de metal alcalino o un hidrógeno carbonato de metal alcalino. En algunas realizaciones, la base es carbonato de potasio (K_2CO_3). En algunas realizaciones, se usan de dos a cinco equivalentes de base (e.g., K_2CO_3). En algunas realizaciones, se usan de dos a cinco equivalentes de base (e.g., $NaHCO_3$).

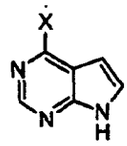
En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento de Suzuki es efectuada a una temperatura de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la reacción es llevada a cabo por dos a doce horas.

En algunas realizaciones, R^a y R^b, junto con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos y el átomo de boro, forman la unidad estructural:



En algunas realizaciones, X es cloro, bromo, o yodo. En algunas realizaciones, X es cloro.

En la etapa (viii) del Esquema 2, el compuesto de Fórmula Ih es formado protegiendo un compuesto de Fórmula It:



It

con un grupo R^7.

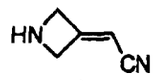
El grupo R^7 es escogido como se muestra más arriba. En algunas realizaciones, R^7 es 2-trimetilsilil etoximetilo. En algunas realizaciones, R^7 es N-pivaloiloximetilo.

La adición del grupo protector R^7 puede efectuarse por métodos conocidos en la técnica para el enlace de grupos protectores para aminas (véase e.g., Wuts y Green referenciado más arriba). Por ejemplo, el nitrógeno del indol puede ser desprotonado con una base (e.g., con hidruro de sodio (NaH)) en un solvente orgánico (e.g., THF,

1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano (DME), o *N,N*-dimetilacetamida (DMAC)) a baja temperatura (e.g., desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 5 °C) antes de ser tratado con un electrófilo, tal como cloruro de trimetilsililetoximetilo (SEM-Cl) o cloruro de pivaloiloximetilo (POM-Cl). La 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina protegida en SEM o POM puede entonces aislarse o generarse *in-situ* generada como el material de partida para la subsecuente reacción de Suzuki con o sin posterior purificación.

El compuesto de Fórmula Ic puede ser formado mediante los métodos mostrados en el Esquema 3 más abajo.

De acuerdo con ello, en la etapa (ix) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula Ic es formado por un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Ik:



Ik

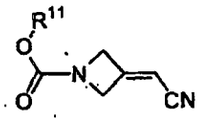
o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 en la presencia de una base para formar el compuesto de Fórmula Ic; donde R^8 es un grupo saliente.

El grupo R^8 puede ser cualquier grupo saliente apropiado conocido en la técnica para adicionar una unidad estructural que contiene sulfonilo o carbonilo. En algunas realizaciones, R^8 es halógeno o C_{1-4} alcoxi. En algunas realizaciones, R^8 es cloro, bromo, o yodo. En algunas realizaciones, R^8 es cloro.

En algunas realizaciones, la base es una amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares. En algunas realizaciones, la base es diisopropiletilamina. En algunas realizaciones, la sal del compuesto de Fórmula Ik es la sal de clorhidrato.

Un compuesto de Fórmula If puede ser formado protegiendo el grupo amino de un compuesto de Fórmula Ik con un grupo R^9 apropiado por métodos conocidos en la técnica (véase e.g., Wuts y Green más arriba). Alternativamente, un compuesto de Fórmula Im puede ser usado en lugar del compuesto de Fórmula If.

En la etapa (x) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula Ik es formado por un método que comprende tratar un compuesto de Fórmula Im:

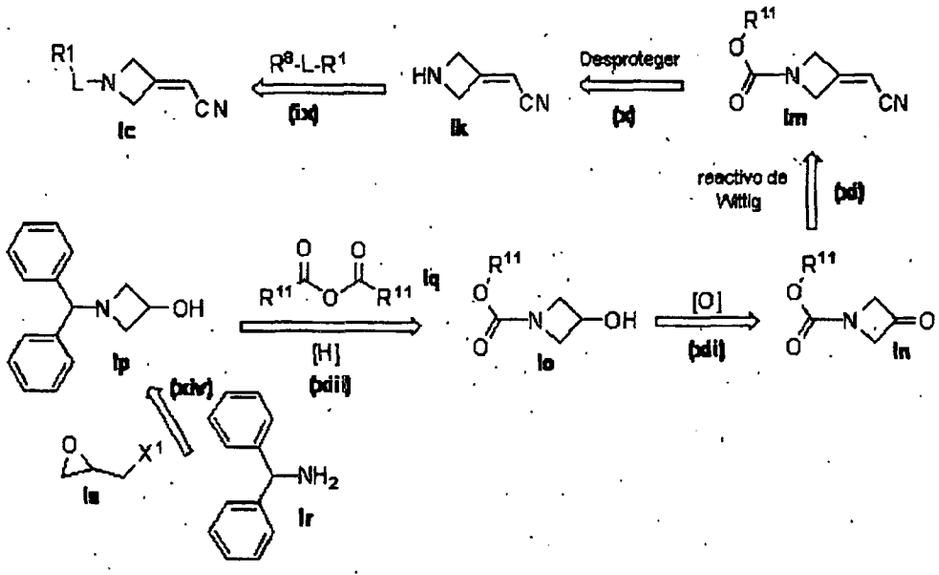


Im

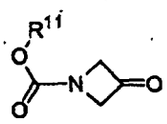
para retirar la unidad estructural -C(=O)OR^{11} formando en consecuencia el compuesto de Fórmula Ik; donde R^{11} es C_{1-6} alcoxicarbonilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es tert-butoxicarbonilo (BOC). En algunas realizaciones, el tratamiento del compuesto de Fórmula Im comprende cualquier método conocido en el arte para remover un grupo alcoxicarbonilo de una amina (e.g., a BOC grupo) (véase e.g., Wuts y Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad). En algunas realizaciones, el tratamiento del compuesto de Fórmula Im comprende tratar con ácido clorhídrico acuoso.

Esquema 3



En la etapa (xi) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula Im es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula In:



In

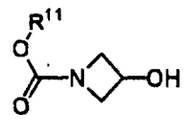
con un reactivo tipo Wittig que contiene un grupo cianometilo o cianometilo ilida para formar el compuesto de Fórmula Im:

Según se usa aquí, el término "reactivo tipo Wittig" se refiere a reactivos usados en la reacción de Wittig, la reacción de Wadsworth-Emmons, y la reacción de Horner-Wittig como se describe en la técnica (véase e.g., Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers:New York, páginas 111-119 (2001); y March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3rd ed., John Wiley & Sons:New York, páginas 845-855 (1985), cada uno de los cuales es incorporado aquí como referencia en su totalidad). Ejemplos de reactivo tipo Wittig que contienen un grupo cianometilo o cianometilo ilida incluyen, pero no se limitan a, compuestos de fórmula general $(R'O)_2P(=O)$-L-R^1, $R"_3P(+)$-L(-)-R^1, $R"_2P(=O)$-L-R^1, y $(R'N)_2P(=O)$-L-R^1, donde R' es C_{1-6} alcoxi o fenilo opcionalmente sustituido; R" es fenilo opcionalmente sustituido; L es $-CH_2-$ o -CH-; y R^1 es ciano. En algunas realizaciones, el reactivo tipo Wittig es dietilo cianometilo fosfato. En algunas realizaciones, se hace reaccionar del compuesto de Fórmula con el reactivo tipo Wittig en la presencia de una base. En algunas realizaciones, la base es una base fuerte. En algunas realizaciones, la base es t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, hidruro de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de sodio. En algunas realizaciones, la base es un alcóxido de metal alcalino. En algunas realizaciones, la base es un t-butóxido de metal alcalino. En algunas realizaciones, la base es t-butóxido de potasio. En algunas realizaciones, la olefinación de la azetidina cetona de Fórmula In con un reactivo de Wittig es llevada a cabo en un solvente orgánico, tal como THF, bajo la influencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, a una temperatura desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 5 °C.

Las azetidinonas de Fórmula In pueden ser preparadas mediante un procedimiento modificado reportado por Gaertner (*J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2972) (véase e.g., etapas (xii) a (xiv)). En una modalidad, la formación en "una parte" de los correspondientes azetidinoles protegidos por carbamato de Fórmula Io a partir de los compuestos de Fórmula Ip bajo las condiciones de hidrogenólisis catalítica bajo en la presencia un electrófilo, tal como bicarbonato de di-*tert*-butilo, simplifica el proceso para preparar los azetidinoles protegidos en comparación con otros procedimientos modificados (Zhengming, Chen et al, WO 00/63168). La oxidación catalizada por TEMPO –de los azetidinoles protegidos de Fórmula Io a las correspondientes cetonas de Fórmula In provee casi un rendimiento cuantitativo bajo las suaves condiciones de reacción. Como los compuestos di-funcionalizados, las azetidinonas *N*-protegidas de

Fórmula Io son intermedios sintéticos muy útiles para la preparación d moléculas orgánicas complejas.

De acuerdo con ello, en la etapa (xii) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula In es formado por un método que comprende tratar un compuesto de Fórmula Io:

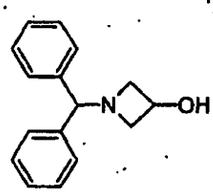


Io

con un componente de agente oxidante para formar el compuesto de Fórmula In.

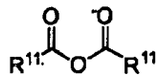
Según se usa aquí, el término "componente de agente oxidante" se refiere a uno o más agentes oxidantes conocidos en la técnica para oxidar un alcohol secundario a una cetona (véase, e.g., Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers:New York, páginas 747-757), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad). En algunas realizaciones, el componente de agente oxidante comprende un oxidante de metal de transición, incluyendo, pero no limitándose a, un reactivo de cromo (VI) (e.g., un reactivo de Collins, piridinio dicromato (PDC), o piridinio clorocromato (PCC)), permanganato de potasio, dióxido de manganeso(IV), un reactivo de rutenio (II) (e.g., $RuCl_2$(p-cimeno)$_2$), rutenio tetraóxido, o una combinación de un dióxido de manganeso(IV), un reactivo de rutenio (II) y benzoquinona; DMSO y un reactivo electrofílico tal como un reactivo de carbodiimida (e.g., diciclohexilcarbodiimida), anhídrido acético, trifluoroanhídrido acético, cloruro de oxalilo, o trióxido de azufre; sulfuro de dimetilo y N-clorosuccinimida; DMSO y cloro; o un reactivo de Dess-Martin. En algunas realizaciones, el componente de agente oxidante comprende 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO) y un oxidante estequiométrico (e.g., hipoclorito de sodio o N-clorosuccinimida (NCS)). En algunas realizaciones, el componente de agente oxidante comprende TEMPO e hipoclorito de sodio.

En la etapa (xiii) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula Io es formado por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ip:



Ip

con un compuesto de Fórmula Iq:



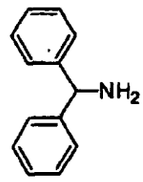
Iq

bajo condiciones de hidrogenación catalítica para formar el compuesto de Fórmula Io.

En algunas realizaciones, las condiciones de hidrogenación catalítica comprenden hidrógeno gaseoso y un catalizador de paladio sobre carbono.

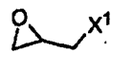
En la etapa (xiv) del Esquema 3, el compuesto de Fórmula Ip se prepara por un método que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ir:



Ir

con un compuesto de Fórmula Is:



Is

para formar la sal de haluro del compuesto de Fórmula Ip; y

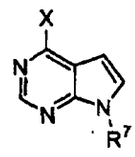
(b) tratar la sal del compuesto de Fórmula Ip con una base para formar el compuesto de Fórmula Ip;

donde X^1 es halógeno.

En algunas realizaciones, X^1 es cloro.

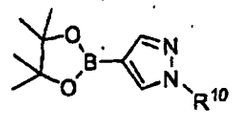
La presente invención provee adicionalmente un método para formar un compuesto de Fórmula I que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:

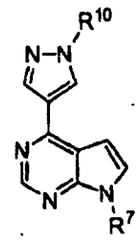


Ih

con un compuesto de fórmula:

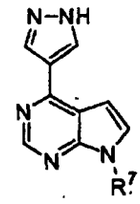


en la presencia de tetrakistrifenilfosfina de paladio(0) y una base de carbonato de metal alcalino o de hidrógeno carbonato de metal alcalino para formar un compuesto de Fórmula Ig:



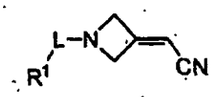
Ig ;

(b) tratar el compuesto de Fórmula Ig para retirar el grupo R10 para formar un compuesto de Fórmula Ib:



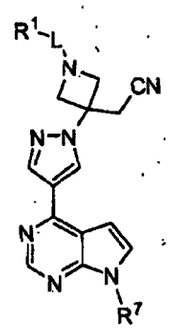
Ib ;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Ib con un compuesto de Fórmula Ic:



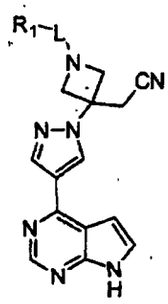
Ic

en la presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno para formar el compuesto de Fórmula Ia:



Ia;

(d) tratar el compuesto de Fórmula Ia para retirar la unidad estructural R^7 para formar un compuesto de Fórmula I:



I

donde:

L es SO_2;

R^1 es C_{1-6} alquilo;

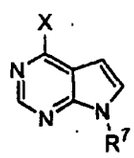
R^7 es 2-trimetilsilil etoxietilo o 2-pivaloiloximetilo;

R^{10} es 1-etoxietilo; y

X es cloro.

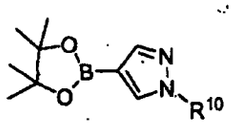
La presente invención provee adicionalmente un método para formar un compuesto de Fórmula I que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:

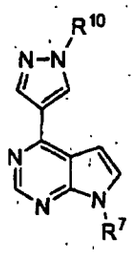


Ih

con un compuesto de fórmula:

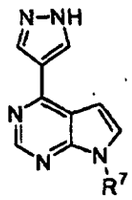


en presencia de tetrakistrifenilfosfina de paladio(0) y un carbonato de metal alcalino básico para formar un compuesto de Fórmula Ig:



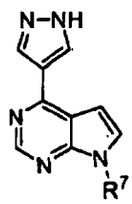
Ig

(b) tratar el compuesto de Fórmula Ig para retirar el grupo R^{10} para formar un compuesto de Fórmula Ib:



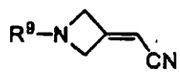
Ib ;

(c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



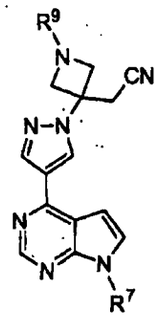
Ib

con un compuesto de Fórmula If:



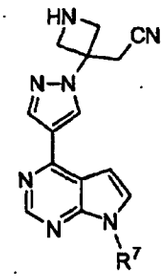
If

en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno para formar un compuesto de Fórmula Ie:



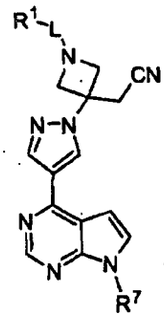
Ie ;

(d) tratar el compuesto de Fórmula Ie para retirar el grupo R^9 formando en consecuencia un compuesto de Fórmula Id:



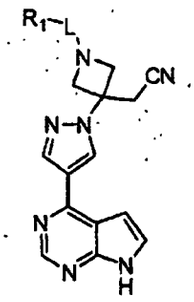
Id

(e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Id con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 para formar un compuesto de Fórmula Ia:



Ia

(f) tratar el compuesto de Fórmula Ia para retirar la unidad estructural R^7 para formar un compuesto de Fórmula I:



I

donde:

L es SO_2;

R^1 es C_{1-6} alquilo;

R^7 es 2-(trimetilsilil)etoxietilo o 2-pivaloiloximetilo;

R^8 es cloro;

R^9 es tert-butoxicarbonilo;

R^{10} es 1-etoxietilo; y

X es cloro.

Los métodos pueden ser usados para producir cualquiera de los compuestos descritos en las realizaciones aquí citadas, o combinaciones de los mismos, o cualquiera de los compuestos de los ejemplos. La presente invención provee cualquier combinación de los métodos individuales para formar compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula Ia, etc. La presente invención provee adicionalmente cualquiera de los intermediarios de más arriba, o sales de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I producido por los métodos, o combinación de los mismos, es {1-(Etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. La presente invención provee adicionalmente cada uno de los correspondientes intermediarios de Fórmula Ia, Ib, Ic, etc., para producir {1-(Etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con ácido fosfórico para formar la sal de fosfato. La sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula I puede producirse tratando una solución de la correspondiente base libre en un solvente orgánico, tal como etanol (EtOH), con una solución de ácido fosfórico en un solvente orgánico, tal como etanol, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (e.g., desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 70 °C). La sal de fosfato cruda producida puede entonces ser

purificada adicionalmente por recristalización o resuspensión en un solvente orgánico o en un sistema mixto de solventes orgánicos.

En algunas realizaciones, el compuesto producido por el método es {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmulas I, II, III, y IV pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos más abajo en la sección de Ejemplos.

Métodos

Compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más quinasas de Janus (JAKs). El término "modular" está indicado para referirse a una capacidad para incrementar o hacer disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia JAK de quinasas. De acuerdo con ello, compuestos de la invención pueden ser usados en métodos de modulación de una JAK poniendo en contacto la JAK con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos aquí. En algunas realizaciones, compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de uno o más JAKs. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular la actividad de una JAK en un individuo que requiera de la modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV.

JAKs a los cuales los presentes compuestos se enlazan y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK3.

Otro aspecto de la presente invención es pertinente a métodos para tratar una enfermedad o desorden en un individuo asociadas a JAKJ(*e.g.*, paciente) administrando al individuo que requiere de tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, desorden o condición que está directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de la JAK, incluyendo sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada a JAK puede también incluir cualquier enfermedad, desorden o condición que puede ser prevenida, mejorada o curada modulando la actividad de las JAK.

Ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades que involucran el sistema inmune, por ejemplo, rechazo al trasplante de órganos (e.g., rechazo alográfico e injerto versus enfermedad del huésped).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a una JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerante, Enfermedad de Crohn, myasentoncesia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, desórdenes autoinmunes de la tiroides, y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es un desorden de bolos autoinmune en la piel tal como pemphigus vulgaris (PV) o bolo penfigoide (BP).

Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas una JAK incluyen condiciones alérgicas tales como asma, alergias a alimentos, dermatitis atópica y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas una JAK incluyen enfermedades virales tales como Virus Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, Virus Varicella-Zoster (VZV) y Virus del Papiloma Humano (HPV).

Ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas una JAK incluyen desórdenes de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgaris), dermatitis atópica, picor en la piel, irritación en la piel, sensibilización de la piel (*e.g.*, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunos productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden causar sensibilización de la piel. En algunas realizaciones, la coadministración o administración secuencial de al menos un inhibidor JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización no deseada o dermatitis. En algunas realizaciones, el desorden de la piel se trata por administración tópica el desorden de la piel se trata por administración tópica de al menos un inhibidor JAK de la invención.

En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada con K es cáncer incluyendo los caracterizados por tumores sólidos (*e.g.*, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de la tiroides, glioblastoma, Sarcoma de Kaposi, Enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (*e.g.*, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia aguda mielogénica (AML) o mieloma múltiple), y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de células T(CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Ejemplos de linfoma cutáneo de células T incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoide.

Enfermedades asociadas con JAK pueden incluir adicionalmente las caracterizadas por la expresión de de una JAK2 mutante tal como las que tienen al menos una mutación en el dominio de la pseudo-quinasa (*e.g.*, JAK2V617F).

Enfermedades asociadas con JAK pueden incluir adicionalmente desórdenes mieloproliferativos (MPDs) tal como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mileoide (MMM), leucemia mielogénica crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hiperesinofílico (HES), enfermedad sistémica de las células mamarias (SMCD), y similares. En algunas realizaciones, el desorden mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (PMF) o mielofibrosis post policitemia vera/ trombocitemia esencial (Post-PV/ET MF).

Enfermedades adicionales asociadas con JAK incluyen enfermedades de inflamación e inflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias del ojo(*e.g.*, iritis, uveitis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (*e.g.*, el tracto respiratorio superior respiratorio incluyendo la nariz y los senos nasales tales como rinitis o sinusitis o el tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones por reperfusión isquémica o una enfermedad o condición relacionada con un evento isquémico antiinflamatorio tal como ataque o paro cardiaco. Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar anorexia, caquexia, o fatiga tal como las resultantes de o asociadas con el cáncer. Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar restenosis, esclerodermitis, o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer, o neurodegeneración. See, e.g., 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 descritos aquí pueden ser usados para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar otras enfermedades inflamatorias tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y choque séptico.

Los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para tratar tamaño incrementado de próstata y vejiga debido a, e.g., hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Los inhibidores de JAK descritos aquí, así como otros inhibidores de JAK capaces de influir en la señalización de IL-6/STAT3 pueden usarse adicionalmente para tratar enfermedades proliferativas asociadas con inflamación. Se ha demostrado que la inflamación está enlazada con el desarrollo de ciertos tipos de cánceres. Por ejemplo, pacientes que sufren de una enfermedad inflamatoria de los intestinos tal como colitis ulcerante han demostrado tener mucho mayor riesgo para desarrollar cáncer colorrectal. Estos tipos de cánceres vinculados con inflamación han sido denominados cánceres asociados con la colitis (CAC). Diversos estudios han demostrado que la señalización de IL-6/STAT3 está involucrada en la promoción de CAC. Por ejemplo, ratones deficientes en células epiteliales intestinales de STAT3 han disminuido el tamaño tumoral y la incidencia en un modelo animal de CAC. Bromberg, et al., "Inflammation and cancer": IL-6 y STAT3 complete the link", *Cancer Cell*, 15:79-80 (2009). Resultados similares se obtuvieron con ratones deficientes en IL-6, los cuales desarrollaron menos y más pequeños adenomas que ratones de tipo silvestre. Grivennikov, et al., "IL-6 y STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and the development of colitis-associated cancer", *Cancer Cell*, 15:103-111 (2009). Véase también, Bollrath, et al., "gp130-Mediated STAT3 activation in enterocytes regulatres cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis", *Cancer Cell*, 15:91-102 (2009); y Kortilewski, et al., "Regulation of the IL-23 y IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment", *Cancer Cell*, 15:114-123 (2009).

De acuerdo con ello, en algunas realizaciones, inhibidores de JAK de la invención y que influyen en la señalización de IL-6/STAT3, pueden ser usados para tratar cánceres asociados con la inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con enfermedad inflamatoria de los intestinos. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria de los intestinos es colitis ulcerante. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria de los intestinos es Enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado con la inflamación es cáncer asociado con la colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado con la inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor gastrointestinal carcinoide, tumor gastrointestinal estromal (GIST), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado, o cáncer rectal. Además de los

compuestos provistos aquí, ejemplos de inhibidores de JAK que pueden ser usados en el tratamiento de cáncer asociado con la inflamación incluyen los descritos en US 2006/0106020; US 2006/0183906; US 2007/0149506; US 2007/0135461; US 2008/0188500; US 2008/0312258; US 2008/0312259; y U.S. Ser. No. 12/270,135.

Los inhibidores de JAK pueden ser probados en modelos animales en cuanto a su eficacia potencial en el tratamiento del cáncer asociado con las inflamaciones. Por ejemplo, CAC puede ser inducido en ratones tratados (e.g., con inhibidores de JAK) o no tratados por el método resumido en Grivennikov, et al., "IL-6 y STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and the development of colitis-associated cancer", *Cáncer Cell*, 15:103-111 (2009). La progresión de la enfermedad puede ser seguida midiendo el peso corporal y monitorizando las señales de sangrado rectal y diarrea. Después del sacrificio de los animales, porciones del colon distal son removidas para su análisis.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos aquí pueden usarse adicionalmente para un desorden de ojo seco. Según se usa aquí, "desorden de ojo seco" pretende abarcar los estados de enfermedad resumidos en un reciente reporte del Dry Eye Workshop (DEWS), el cual definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular y que se traduce en síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad de la película lacrimal con daño potencial de la superficie ocular. Está acompañada por una osmolaridad incrementada de la película lacrimal e 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", The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Ojo seco también se denomina a veces como queratoconjuntivitis sicca. En algunas realizaciones, el tratamiento del desorden de ojo seco involucra aliviar un síntoma particular del desorden de ojo seco, tal como incomodidad del ojo seco, perturbación visual, inestabilidad de la película lacrimal, hiperosmolaridad lacrimal e inflamación de la superficie ocular.

Según se resume en el reporte DEWS, el ojo seco puede ser clasificado en dos clases diferentes: ojo seco deficiente en lágrimas acuoso y ojo seco por evaporación, los cuales a su vez abarcan varias subclases. De acuerdo con ello, en algunas realizaciones, el desorden de ojo seco es ojo seco deficiente en lágrimas acuoso (ADDE). En realizaciones adicionales, el desorden de ojo seco es ojo seco por evaporación. En realizaciones adicionales, el desorden de ojo seco es seleccionado de

cualquiera de las subclases de ADDE o de desorden de ojo seco por evaporación, o combinaciones apropiadas de los mismos. Según lo anota el autor del reporte DEWS, sin embargo, las diversas clases y subclases no son mutuamente excluyentes. Por lo tanto, el ojo seco puede presentarse a través de diferentes mecanismos en diferentes subclases o un estado de enfermedad de ojo seco que se origina en una subclase puede llevar a eventos que causen ojo seco por un mecanismo en otra subclase.

La primera clase de ojo seco, ojo seco por deficiencia lacrimal acuosa (ADDE), es también conocida como ojo seco por deficiencia lacrimal y deficiencia lacrimal. En ADDE, se cree que el ojo seco es debido a una falla de la secreción lacrimal. En tanto no se desea aferrarse a una teoría, se cree que la sequedad resulta de la secreción lacrimal y volumen reducidos, causando hiperosmolaridad lacrimal. La hiperosmolaridad de la película lacrimal puede causar hiperosmolaridad de las células epiteliales de la superficie ocular, estimulando eventos inflamatorios que involucran diversas quinasas y rutas de señalización.

Dos subclases de ADDE son el síndrome de ojo seco de Sjogren (SSDE), donde las glándulas lacrimales son el objetivo de un proceso autoinmune, y el síndrome de ojo seco no-Sjogren (NSSDE). De acuerdo con ello, en algunas realizaciones, el desorden del ojo es SSDE. En otras realizaciones, el desorden del ojo seco es el síndrome del ojo seco no-Sjogren. En SSDE, se cree que células T activadas pueden infiltrar las glándulas lacrimales, causando la muerte celular de células acinares y ductulares y la hiposecreción de lágrimas. Los efectos de las citoquinas localmente liberadas o de los anticuerpos circulantes pueden amplificar los efectos de la hiposecreción. Las dos formas principales de SSDE son formas primarias y secundarias. La SSDE primaria puede ocurrir en combinación con boca seca (xerostomia). La SSDE secundaria se presenta con los síntomas de la SSDE primaria junto con una enfermedad autoinmune conectiva tal como artritis reumatoide (RA), lupus eritemtoso sistémico, poliateritis nodosa, granulomatosis de Wegener, esclerosis sistémica, bilariesclerosis primaria, o enfermedad mixta del tejido conectivo. Los criterios de diagnóstico para cada una de estas enfermedades conectivas son conocidos en la técnica. Adicionalmente, la SSDE primaria puede estar asociada con manifestaciones sistémicas de enfermedades que pueden involucrar pulmones, riñones, hígado, vasos sanguíneos y articulaciones.

En la NSSDE, las características autoinmunes sistémicas del síndrome de ojo seco de Sjogren están excluidas. Las formas de NSSDE incluyen deficiencias primarias de la glándula lacrimal (incluyendo ojo seco relacionado con la edad,

alácrima genético y disautonomia de familia), deficiencias lacrimales secundarias (incluyendo infiltración inflamatoria de la glándula lacrimal por granulomata sarcoide, células linfomatosas y células T relacionadas con el SIDA; la asociada con la enfermedad injerto vs. huésped; y la resultante de la ablación de la glándula lacrimal o denervación de la glándula lacrimal), obstrucción de los ductos de la glándula lacrimal (incluyendo la causada por conjuntivitis cicatrizante incluyendo tracoma, pefigoide cicatricial y penfigoide de membrana mucosa, eritema multiforme y quemaduras químicas o térmicas), e hiposecreción refleja (incluyendo bloqueo sensorial reflejo, tal como el asociado con el uso de lentes de contacto, diabetes mellitus, y queratitis neurotrófica, y bloqueo por reflejo motor, incluyendo el asociado con el daño del nervio craneal VII, neuromatosis múltiple y exposición a fármacos sistémicos tales como antihistaminas, bloqueadores beta, antiespasmódicos, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de retoma de serotoninas, y otros fármacos psicotrópicos).

La segunda clase principal de desorden de ojo seco es el ojo seco por evaporación, que es causado por pérdida excesiva de agua desde la superficie ocular expuesta en presencia de una función secretora lacrimal normal. Las causas intrínsecas del ojo seco por evaporación incluyen la disfunción de la glándula Meiboniana (MGD) (incluyendo la MGD causada por un número reducido de glándulas debido a una deficiencia congénita adquirida; MGD asociada con distiquiasis; síndrome de distiquiasis linfedema, y metaplasia; MGD hipersecretorio asociado con seborrea Meibomiana, MGD hipersecretorio asociado con terapia retinoide, MGD obstructivo primario y secundario, MGD obstructivo focal o difuso, MGD obstructivo simple o cicatricial, NGD obstructivo atrópico o inflamatorio; MGD simple primario o secundario a una blefaritis anterior, acné rosacea, dermatitis seborreica, síndrome de ectrodactilia, síndrome deTurner, toxicidad sistémica de ácido 13-cis retinoico, bifenilos policlorados y epinefrina; y MGD cicatricial primario o secundarios a quemaduras químicas, penfigoide, acné rosacea, eritemas multiformes, VKC y AKC), desórdenes de la apertura del párpado y congruencia o dinámica párpado/globo (tal como se presenta con craneostenosis, endocrina y otras formas de proptosis, miopía, y después de cirugía plástica en los párpados), y baja rata de parpadeo (incluyendo la causada por un desorden extrapiramidal tal como enfermedad de Parkinson). Causas externas del ojo seco por evaporación incluyen desórdenes de la superficie ocular (incluyendo xeroftalmia causada por deficiencia de vitamina A; y la asociada con fármacos y preservativos tópicos tales como anestesia cloruro de benzalconio), uso de

lentes de contacto, enfermedad de la superficie ocular (incluyendo enfermedad alérgica del ojo), conjuntivitis alérgica (incluyendo conjuntivitis alérgica no estacional), queratoconjuntivitis vernal, y queratoconjuntivitis atópica), y el uso de anti-histaminas.

Los pacientes que requieren de tratamiento de un desorden de ojo seco pueden ser identificados mediante una variedad de métodos de diagnóstico conocidos en la técnica, incluyendo los métodos diagnósticos resumidos en Bron, et al., "Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)", The Ocular Surface, 5(2), 108-152 (April 2007), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Incluyen, pero no se limitan a: (1) cuestionarios de síntomas (e.g., Begley, et al., "Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye", Cornea, 2002:21:664-70); (2) tinción de la superficie ocular para revisar el daño a la superficie (e.g., tinción con Rosa de Bengala o fluoresceína u otro método de tinción como las técnicas resumidas en Barr et al., "Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection", Cornea 1999;18(1):34-46; Lemp, "Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical trials in dry eyes", CLAO J 1995;21(4):221-31; Nichols, et al., "The Repeatability of clinical measurements of dry eye", Cornea 2004;23:272-85; Bron, et al., "Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests", Cornea 2003;22(7):640-50); (3) medición del tiempo de ruptura de la película lacrimal para probar la estabilidad de la película lacrimal (e.g., Abelson, et al., "Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations", Adv Exp Med Biol 2002;506,Part B:1121-1125; Bron AJ, et al., "Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests", Cornea 2003;22:640-50; Cho et al, "Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese", Optom Vis Sci 1993;70(1):30-8; Craig et al. "Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. Ophthalmic Physiol Opt 1995, 15(6):569-74; Eliason, et al., "Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film", Br J Ophthalmol 1990;74:519-22; Farrell et al., "A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test", Acta Ophthalmol (Copenh) 1992; 70(3):357-60; Johnson et al., "The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability de TBUT measurements", Cornea 2005;24:811-7; Lemp et al., "Corneal desiccation despite normal tear volume", Ann Ophthalmol 1970;284:258-261; Lemp "Report de National Eye Institute/Industry

Workshop on Clinical trials in dry eyes", CLAO J 1995;21:221-232; Madden et al. Comparative study of dos non-invasive tear film stability techniques. Curr Eye Res 1994; 13(4):263-9; Marquardt et al., "Modification of tear film break-up time test for increased reliability" en Holly ed. The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63; Mengher et al., "Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity", Acta Ophthalmol (Copenh) 1986; 64(4):441-4; Nichols et al., "The Repeatability of clinical measurements of dry eye" Cornea 2004;23:272-85; Pflugfelder et al. "Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea 1998; 17(1):38-56; Vitali et al. "The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome." 1992; Ann Rheum Dis 53(10):637-47; Welch et al., "An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time" Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 2485/B324.); (4) the Schirmer test (an estimation of tear flow stimulated reflexly by insertion of a filter paper into the conjunctival sac) (e.g., van Bijsterveld, "Diagnostic tests in the sicca syndrome" Arch Ophthalmol 1969;82:10-14; Holly et al., "Lacrimation kinetics as determinada por a novel technique", en Holly FJ (ed). The preocular tear film. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88); (5) medición de la osmolaridad lacrimal (e.g., Farris, "Tear osmolarity--a new gold standard?" Adv Exp Med Biol 350:495-503, 1994; Nelson et al., "Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement" Curr Eye Res Sep;5(9):677-81, 1986; Sullivan et al., "4th International Conference on the Lacrimal Gly, Tear Film & Ocular Surface y Dry Eye Syndromes, 11/20/04"; White et al., "Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy", Acta Ophthalmol (Copenh) Aug;71(4):524-9, 1993; (6) medición del radio, altura y sección transversal para diagnosticar la deficiencia acuosa de lágrimas (e.g., Cermak et al, "Es Complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface", Cornea 2003;22:516-521; Farrell et al., "A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjuntivitis sicca" Ophthal Physiol Opt 2003;23:1-8; Glasson et al., "Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers", Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:5116-5124; Mainstone et al., "Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye", Curr Eye Res 1996; 15:653-661; Nichols et al., "The Repeatability of clinical measurements of dry eye", Cornea 2004a; 23:272-285; Nichols et al., "The lack of association between

signs and symptoms in patients with dry eye disease", Cornea 2004b; 23:762-770; Oguz et al., "The height y radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters", Cornea 2000;19:497-500; Yokoi et al., "Non-invasive methods of assessing the tear film", Exp Eye Res 2004;78:399-407); (7) interferometría de la capa lipídica de la película lacrimal para diagnosticar ojo seco por deficiencia lacrimal acuosa (ATD) o deficiencia lacrimal lipídica precorneal (Danjo et al., "Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome", Acta Ophthalmol Scand 1995;73:501-5; Doane, "An instrument for in vivo tear film interferometry", Optom Vis Sci 1989; 66: 383-8; Goto et al., "Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach",Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4693-7; Goto et al., "Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images", Arch Ophthalmol 2003;121:173-80; Goto E, et al., "Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye antes de and after punctal occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1897-905; Goto et al., "Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004; Guillon, "Tear film photography and contact lens wear", J Br Contact Lens Assoc 1982;5:84-7; King-Smith et al., "Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film", Optom Vis Sci 1999;76:19-32; Korb, et al., "Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction", Adv Exp Med Biol 1994;350:293-8; Korb et al., "The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms", Optom Vis Sci 2005; 82: 594-601; Mathers et al., "Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy", Cornea 1997;16:162-8; Maruyama et al., "Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers", Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(8):2563-8; Tiffany, "Refractive index de meibomian y other lipids", Curr Eye Res 1986;5:887-9; Tiffany et al., "Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42, s37; Yokoi et al., "Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye", Am J Ophthalmol 1996;122:818-24; Yokoi et al., "Assessment de meibomian gland function in dry eye using meibometry", Arch Ophthalmol 1999;117:723-9); (8) Tear Stability Analyses System (TSAS) to diagnose tear instability (e.g., Goto et al., "Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography", Cornea 2004a; Nov;23(8):S65-S70; Goto et al., "Evaluation of the tear film stability after laser en situ kerátomoileusis using the tear film stability analysis system", Am J

Ophthalmol 2004b Jan;137(1):116-20; Kojima et al., "A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes" Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;May;45(5):1369-74); (9) meibometry to assess Meibomian gland dysfunction (e.g., Chew et al., "An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer", Curr Eye Res 1993a;12:247-254; Chew et al., "The casual level of meibomian lipids in humans", Current Eye Research 1993b;12:255-259; Komuro et al., "Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer", Adv Exp Med Biol 2002;506:517-520; Yokoi et al., "Assessment de meibomian gland function in dry eye using meibometry" Arch Ophthalmol 1999;117:723-729); (10) meibografía o meiboscopía para medir la disfunción glandular Meibomiana (e.g., Kaercher, "Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia symdromes", Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;495-500; Jester et al., "In vivo biomcroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction", Invest Ophthalmol Vis Sci 1982;22:660-7; Mathers et al., "Video imaging of the meibomian gland", Arch Ophthalmol 1994;112:448-9; Pflugfelder, et al., "Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation", Cornea 1998;17(1):38-56; Robin et al., "In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 1985;92:1423-6; Shimazaki et al., "Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome", Ophthalmology 1998;105(8):1485-8; Yokoi et al., "A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe", Jpn J Ophthalmol 2007; 51: 53-6); (11) Brush Cytology Technique (e.g., Fukagawa et al., "Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva", Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1993;97:1173-8; Fujihara et al., "Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique", Diagn Cytopathol 1997;17:456-60; Miyoshi et al., "Interleukin-8 concentrations en conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, y corneal damage", Cornea 2001;20:743-7; Takano et al., "Inflammatory cells en brush cytology samples correlate con the severity de corneal lesions en atopic keratoconjuntivitis", Br J Ophthalmol 2004;88:1504-5; Tsubota et al., "Brush cytology for the evaluation de dry-eye"; Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1990a ;94:224-30; Tsubota et al., "Conjunctival brush cytology", Acta Cytol 1990 b;34:233-5; Tsubota et al., "Detection by brush cytology of mast cells y eosinophils en allergic and vernal conjuntivitis"; Cornea 1991;10:525-31); (12) Citometría de flujo en citología de impresión para determinar inflamación de conjuntiva

(e.g., Baudouin et al., "Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation", Invest Ophthalmol Vis Sci 1997a;38:1458-1464; Bourcier et al., "Expression de CD40 y CD40 ligand in the human conjunctival epithelium", Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:120-126; Brignole et al., "Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions", Exp Eye Res 1998;67:687-697; Brignole et al., "Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes" Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:1356-1363; Brignole et al., "Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month tratamiento with topical ciclosporin A", Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:90-95; Brignole et al., "Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies", Exp Eye Res 2004;78:473-481; Fujihara et al., "Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique" Diagn Cytopathol 1997;17:456-460; Pisella et al., "Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjuntivitis sicca. Ophthalmology 2000;107:1841-1849; Pisella, et al., "Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:1360-1368); (13) la prueba de Ferning para diagnosticar la calidad de las lágrimas (concentración de electrolitos), KCS, e hiperosmolaridad (e.g., Albach et al., "Diagnosis of keratoconjuntivitis sicca in arthritis reumatoid. The value of various tests", Ophthalmologe 1994 Apr;91(2):229-34; Golding et al., "X-ray y scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns", Cornea 1994 Jan;13(1):58-66; Norn, "Quantitative tear ferning. Clinical investigations", Acta Ophthalmol (Copenh) 1994 Jun;72(3):369-72; Pearce et al., "Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns", Ophthalmic Physiol Opt 2000;Jul;20(4):306-13; Pensilo et al., "The Repeatability of tear mucus ferning grading", Optom Vis Sci 1998 Aug;75(8):600-4; Rolando, "Tear mucus ferning test in normal and keratoconjuntivitis sicca , eyes. Chibret Int J Ophthalmol 1984;2(4):32-41; Rolando et al., "Tear mucus ferning test in keratoconjuntivitis sicca",in: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL (eds.): The preocular tear film en health, disease, y contact lens wear,. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbok (Texas, USA), Dry Eye Institute, 1986, 203-210; Rolando et al., "The effect de hyperosmolarity on tear mucus ferning", Fortschr Ophthalmol 1986;83:644-646; Rolando et al., "Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis", Ophthalmologica

1988;197(4):202-6); (14) Índice de Protección Ocular (OPI) para establecer la protección de la superficie ocular y el riesgo de daño de la superficie ocular (e.g., Ousler et al., "Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI)", (Poster presentation) ARVO 2002; Nally et al., "Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation", Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:4:1436; Abelson et al., "Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations", Lacrimal Gly, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B", Adv Exp Med Biol 2002; 506:1121-1125; Abelson et al., "Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical tratamiento—'improving clinical trials'. Lacrimal Gly, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B", Adv Exp Med Biol 2002; 506:1079-86); (15) fluorofotometría (fluorimetría) del flujo lacrimal para establecer los cambios en el flujo lacrimal en la deficiencia lacrimal acuosa (ATD) (e.g., Gobbels et al., "Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. Ger J Ophthalmol 1992; 1:350-353; Kuppens et al., "Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry", Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:3442-3448; Mishima, "Some physiological aspects of the precorneal tear film", Arch Ophthalmol 1965;73:233-241; Mishima S, "Determination of tear volume and tear flow", Invest Ophthalmol 1966; 5:264-275; Mathers et al., "Tear film and evaporation in patients with and without dry eye", Ophthalmology 1996; 103:664-669; Mathers et al., "Tear film changes associated with normal aging", Cornea 1996; 15:229-334; Mathers, "Evaporationfrom the ocular surface", Exp Eye Res 2004; 78:389-394; Van Best et al., "Measurement of basal tear turnover using a standardized protocol", Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233:1-7; McNamara et al., "Fluorometry in contact lens research: The next step", Optom Vis Sci 1998; 75:316-322; Pearce, "An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment", Optom Vis Sci 2001; 78:30-36), y combinaciones de estas pruebas de diagnóstico, las descripciones de cada referencia se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Estos métodos también pueden ser usados para establecer la eficacia clínica de los compuestos descritos aquí en el tratamiento de los desórdenes de los ojos secos.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para tratar conjuntivitis, uveitis (incluyendo uveitis crónica), corioditis, retinitis, ciclitis, esclieritis, episcleritis, o iritis; tratar inflamación o dolor relacionados con el trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (queratomileusis subepitelial asistida por láser); inhibir la pérdida de agudeza visual que se relaciona con trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva,

o LASEK; o inhibir el rechazo de trasplantes en un paciente que así lo requiere, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, es administradó preoperativamente al paciente cerca de la ejecución de un procedimiento seleccionado entre trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, y LASEK. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, suprime o disminuye la inflamación o dolor durante y después del procedimiento. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, se administra aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 2 días antes del procedimiento. En algunas realizaciones, el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, se administra postoperación a un paciente que ha sufrido un procedimiento seleccionado de trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, y LASEK. En algunas realizaciones, inhibir la pérdida de agudeza visual significa disminuir la pérdida de agudeza visual. En algunas realizaciones, el tratamiento post o preoperatorios disminuye la cantidad de formación de cicatrices y acumulación de depósitos fibrosos que siguen al procedimiento. En algunas realizaciones, inhibir la pérdida de agudeza visual significa que el paciente retiene su agudeza visual. En algunas realizaciones, inhibir el rechazo de trasplantes significa que el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, es inmunosupresor, previniendo por lo tanto el rechazo total del trasplante de córnea.

Según se usa aquí, el término "poner en contacto" se refiere poner juntas las porciones indicadas en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene una JAK, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Según se usa aquí, el término "individuo" o "paciente," usado intercambiablemente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, reses, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente humanos.

Según se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que elicita la respuesta biológica

o medicinal que es buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro personal clínico.

Según se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o desorden, pero todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden; y (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e., reversando la patología y/o sintomatología) tal como por disminución de la severidad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflmatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399, u otros agentes pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, desórdenes o condiciones asociados a JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden ser administrados a un paciente simultánea o secuencialmente.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (*e.g.*, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes nocivos para el ADN tales como melphalan, doxorubicin, ciclofosfamida, vincristina, etoposide, carmustina, y similares.

Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies descritas en U.S. Pat. No. 5,521,184, WO 04/005281, y U.S. Ser. No. 60/578,491.

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

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

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

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de la invención pueden ser usados en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa, incluyendo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib o a otros inhibidores de quinasas.

En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de JAK de la invención pueden ser usados en combinación con un producto quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melphalan, melphalan más prednisona [MP], doxorubicin, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona puede ser reversible por tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden ser combinados con los compuestos presentes en una forma de dosificación sencilla o continua, o los agentes pueden ser administrados simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con al menos un inhibidor JAK donde ladexametasona se administra intermitentemente en oposición a continuamente.

En algunas realizaciones adicionales, combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos pueden ser administrados a un pacientes antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o una trasplante de células madre.

En algunas realizaciones, al menos un agente terapéutico adicional puede usarse en conexión con el tratamiento de desórdenes de ojo seco y otros desórdenes del ojo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es fluocinolona acetonida (Retisert®), o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®). En algunas

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

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es seleccionado de Dehidrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuonato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodio (Senju-Ista), gefarnate (Santen), 15-(s)- ácido hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-m etil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético del resolvin, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsilvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonato, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sodio, etanorcept (Embrel®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), o talidomida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente angiogénico, agonista colinérgico, receptor modulator de TRP-1, un bloqueador de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un receptor agonista de P2Y2, un receptor agonista de muscarinic, otro inhibidor JAK, inhibidor de quinasa Bcr-Abl, inhibidor de quinasa Flt-3, inhibidor de quinasa RAF, e inhibidor de quinasa FAK tal como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de la tetraciclina (e.g., minociclina o doxiclina).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional(s) son gotas demulgentes para ojos (también conocidos como "lágrimas artificiales"), que incluyen, incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contiene polivinilalcohol, hidroxipropil metilcelulosa, glicerina, polietilen glicol (e.g. PEG400), o carboximetil celulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco compensando la humedad reducida y la capacidad lubricante de la película lacrimal.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico, tal como N-acetil-cisteina, que puede intercatuar con las mucoproteínas y por lo tanto, disminuir la viscosidad de la película lacrimal.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios incluyendo antiinflamatorios esteroidales y no-esteroidales, y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglicósidos tales como amikacin, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, netilmicina, y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, y enoxacin; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloramfenicol; neomicina; paramomomicina; colistimetato; bacitracina; vancomcina; tetraciclinas; rifampin y sus derivados ("rifampins"); cicloserina; beta-lactamas; cefalosporinas; amfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenac; flurbiprofeno; ketorolac; suprofen; comolyn; lodoxamida; levocabastina; naphazoling; antazolina; feniramimane; o azalida antibiótico.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse a través de una variedad de rutas, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*e.g.*, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizadores; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, *e.g.*, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo simple o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para aplicación tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aspersiones, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, en polvo o bases oleosas, espesantes y similares, pueden ser necesarios o

deseables. Condones, guantes y similares recubiertos también pueden ser útiles.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención más arriba en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptable (excipientes). Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo típicamente es mezclado con un excipiente, diluido con un excipiente o incluido dentro de tal vehículo en la forma de, por ejemplo, una cápsula, saquito, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden ser en la forma de tabletas, píldoras, polvos, grajeas, saquitos, cachets, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones jarabes, aerosoles (como en un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% por peso del compuesto, activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos empacados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para proveer el tamaño de particular apropiado antes de combinarse con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de particular puede ser ajustado por molienda para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *e.g.* aproximadamente 40 mallas.

Los compuestos de la invención pueden ser molidos usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener tamaños de particular apropiados para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención pueden ser preparadas por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la International Patent Application No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión, agentes preservativos tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y

agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proveer una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1000 mg (1 g), más usualmente aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicas discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado.

El compuesto activo puede ser efectivo a lo largo de un amplio rango de dosificación y en general es administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada usualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se va a tratar, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo es dispersado típicamente de manera pareja en toda la composición de manera que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsula. Esta preformulación sólida es subdividida entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito más arriba que contienen desde, por ejemplo, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las píldoras o grageas de la presente invención pueden ser recubiertas o compuestas de otra manera que provean una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago y

permita que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales un cierto número de ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser incorporados para administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables según se describió *supra*. En algunas realizaciones, las composiciones son administradas por la ruta respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar conectado a una máscara facial, o a una máquina respiradora de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo pueden ser administradas oral o nasalmente desde dispositivos que proporcionan la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, del 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 sufriendo de una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que está siendo tratada, así como del juicio del médico responsable dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas más arriba. Estas composiciones pueden ser esterilizadas por técnicas convencionales de esterilización, o pueden ser esterilizadas

por filtración. Las soluciones acuosas pueden ser empacadas para su uso como tales, o liofilizadas, siendo combinada la preparación liofilizada con un vehículo acuosos estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores antes mencionados resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual está hecho el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un cierto número de factores incluyendo dosificación, características químicas *e.g.*, hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución acuosa reguladora fisiológica que contiene aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son desde aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones el rango de dosis es desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación probablemente dependerá de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o desorden, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Pueden extrapolarse dosis efectivas a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistema modelo de prueba in vitro o animales.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición oftálmica. De acuerdo con ello, en algunas realizaciones, el método comprende administración del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo oftálmicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida, composición semisólida, inserto, película, micropartículas o nanopartículas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición semisólida. En alguna realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a composiciones líquidas y

semisólidas. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende una solución acuosa, suspensión acuosa, un ungüento o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es aplicada tópicamente a la parte frontal del ojo, bajo el párpado superior, sobre el párpado inferior y en la bolsa del ojo. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es esterilizada. La esterilización puede ser efectuada por técnicas conocidas tales como filtración por esterilización de la solución o por calentamiento de la solución en la ampolla lista para el uso. Las composiciones oftálmicas de la invención pueden contener adicionalmente excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Ejemplos de tales excipientes son agentes preservativos, agentes reguladores, agentes quelatantes, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

Según se usa aquí, el término "vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que puede contener y liberar el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables, y que es compatible con el ojo. En algunas realizaciones, vehículo oftálmicamente aceptable es agua o una solución acuosa o suspensión, pero también incluye aceites tales como los usados para hacer ungüentos y matrices poliméricas tales como las usadas en los insertos oculares. En algunas realizaciones, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto, o sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables. Las composiciones oftálmicas líquidas, incluyendo ungüentos y suspensiones, pueden tener una viscosidad que es adecuada para la ruta seleccionada de administración. En algunas realizaciones, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el rango de desde aproximadamente 1:000 hasta aproximadamente 30.000 centipoises.

En algunas realizaciones, la composición líquida comprende además un polímero. Estos polímeros pueden ser usados para mejorar la biodisponibilidad, elevar la viscosidad o reducir el drenaje desde el ojo para una formulación líquida. En algunas realizaciones, los polímeros incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el polímero es hialuronasa de sodio, quitosano, una ciclodextrina (e.g., hidroxipropilo β-ciclodextrina), ácido poligalactorónico, xiloglucano, goma xantano, goma gelano, un tiómero un poli (ortoéster) (e.g., como se describe en Einmahl, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 53:45-73 (2001), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad), o un polisacárido de la semilla del tamarindo (e.g.,

como se describe en Ghelardi, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 48:3396-3401 (2004), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas pueden además comprender uno o más surfactantes, adyuvantes, reguladores, antioxidantes, ajustadores de la tonicidad, preservativos (e.g., EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, polyquaterium-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (e.g., carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa, polvinil alcohol, poletilen glicol, glicol 400, propilen glicol hidroximetil celulosa, hidroxpropil-guar, ácido hialurónico, e hidroxipropil celulosa) y similares. Los aditivos en la formulación pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácido sórbico, metil parabeno, propil parabeno, clorhexidina, aceite de castor, y perborato de sodio.

Las composiciones oftálmicas acuosas (soluciones o suspensiones) en general no contienen constituyentes fisiológica u oftálmicamente nocivos. En algunas realizaciones, se usa agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ser ajustado añadiendo cualquier, ácido, base o regulador para ajuste del pH, fisiológica y oftálmicamente aceptable dentro del rango de aproximadamente 5.0 a 8,5. Ejemplos oftálmicamente aceptables de ácidos incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico, y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trometamina, trishidroximetilamino-metano, y similares. Sales y reguladores incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases antes mencionados.

En algunas realizaciones, la presión osmótica de la composición oftálmica puede ser desde aproximadamente 10 miliosmolar (mOsM) hasta aproximadamente 400 mOsM, o desde 260 hasta aproximadamente 340 mOsM. En algunas realizaciones, la presión osmótica puede ser ajustada usando cantidades apropiadas de sales o excipientes fisiológica y oftálmicamente aceptables. En realizaciones adicionales, puede usarse cloruro de sodio para aproximarse al fluido biológico. En otras realizaciones, la composición comprende cloruro de sodio variando desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 1% en peso, o desde aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,45% en peso, con base en el peso total de la composición. Cantidades equivalentes de una o más sales hechas de cationes tales como potasio, amonio y similares y aniones tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfato, bisulfato de sodio, sulfato de amonio, y similares también pueden usarse adicionalmente o en vez de

cloruro de sodio para alcanzar las osmolaridades dentro del rango establecido más arriba. De la misma manera, puede usarse un azúcar tal como manitol, dextrosa, sorbitol, glucosa y similares para ajustar la osmolalidad.

En algunas realizaciones, el método 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 agente terapéutico que no es removida rápidamente por las lágrimas u otros mecanismos de limpieza del ojo. Esto permite que altas concentraciones continuadas, sostenidas del agente terapéutico estén presentes en el fluido de la superficie del ojo mediante una aplicación simple. Sin querer adherirse a ninguna teoría, se cree que la absorción y penetración pueden depender tanto de la concentración de fármaco disuelto y de la duración del contacto del tejido externo con el fármaco que contiene el fluido, A medida que el fármaco es removido por la limpieza del fluido ocular y/o absorción en el tejido del ojo, se proporciona más fármaco, e.g., disuelto, e el fluido ocular repuesto desde el depósito. De acuerdo con ello, el uso de un depósito puede facilitar aun más la carga del tejido ocular para más agentes terapéuticos insolubles. En algunas realizaciones, el depósito puede permanecer hasta por ocho horas o más. En algunas realizaciones, las formas de depósito oftálmico incluyen, pero no se limitan a, suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos e insertos sólidos.

En algunas realizaciones, una formulación semisólida es una formulación líquida que se incrementa en viscosidad al aplicarse en el ojo, usualmente debido a un polímero en la formulación líquida. Este incremento de viscosidad puede ser disparado por un cambio en temperatura, pH o concentración de electrolitos. En algunas realizaciones, el polímero incluye, pero no se limitan a, los descritos para las formas de dosificación semisólidas en Wagh, et al.; "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el polímero es Celulosa acetoftalato, ácido poliacrílico, goma gelano, hialuronasa, quitosano, sales de ácido algínico(e.g., alginato de sodio), o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (e.g., Pluronic®, BASF; poloxamero). En alguna modalidad, ácido poliacrílico es ácido acrílico entrecruzado (e.g., Carbopol®). En algunas realizaciones, la composición semisólida comprende una mezcla de carbopol y un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; una mezcla de metil celulosa e hidroxietil celulosa; o una mezcla de polietilen glicol y un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es un ungüento o gel. En alguna modalidad, la composición oftálmica es un vehículo de liberación basado en aceite. En algunas realizaciones, la composición comprende una base de petróleo o lanolina a la cual es agregado el ingrediente activo, usualmente as 0.1 a 2%, y excipientes. Bases comunes pueden incluir, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ungüento es aplicado como una cinta sobre el párpado inferior.

En alguna modalidad, la composición oftálmica es un inserto oftálmico En algunas realizaciones, el inserto oftálmico es biológicamente inerte, suave, bioerosionalble, viscoelástico, estable a la esterilización después de ser expuesto a agentes terapéuticos, resistente a infecciones de las bacterias presentes en el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas realizaciones, el inserto comprende una matriz ópticamente aceptable, esto es, una matriz polimérica. La matriz es típicamente un polímero y el agente terapéutico está en general disperso en ella o unido a la matriz polimérica.

En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser liberado lentamente de la matriz a través de disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas modalidades, el polímero es bioerosionable (soluble) y la rata de disolución del mismo puede controlar la rata de liberación del agente terapéutico disperso en él. En otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se rompe como tal por hidrólisis para en virtud de ello liberar el agente terapéutico enlazado al mismo o dispersado en él. En modalidades adicionales, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados con un recubrimiento polimérico adicional para un control adicional de la liberación. En algunas modalidades, el inserto comprende un polímero biodegradable tal como policaprolactona (PCL) un copolímero etilen/vinil acetato (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nilón, un poli(dl-lactido-co-glicólido) (PLGA), o un copolímero de cualquiera. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se dispersa en el material de la matriz o se dispersa en la composición de monómero usada para hacer el material de la matriz antes de la polimerización. En algunas modalidades; la cantidad de agente terapéutico va de aproximadamente En algunas realizaciones, la cantidad de agente terapéutico es desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50%, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20%. En realizaciones adicionales; la matriz de polímero biodegradable o bioerosionable se usa de manera que el inserto empleado no tiene que ser removido. A medida que la matriz de polímero biodegradable o bioerosionable,

el agente terapéutico es liberado. En realizaciones adicionales, el inserto oftálmico comprende un polímero, que incluye, pero no se limita a, los descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato, (e.g., la familia de polímeros Eudragit® de Rohm o Degussa),, hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(dimetilsiloxano), óxido de polietileno, poli(lactido-co-glicolido), poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(vinil alcohol), o poli(propilen fumarato). En algunas realizaciones, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas realizaciones, el inserto es un ácido poliacrílico de cisterna 450 kDa conjugante.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una película oftálmica. Los polímeros adecuados para tales películas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), En algunas realizaciones, la película es un lente de contracción suave, tal como los hechos de copolímeros de N,N-dietilacrilamida y ácido metacrílico y entrecruzados con etilenglicol dimetacrilato.

En algunas realizaciones, el inserto comprende un núcleo que comprende el agente terapéutico y un tubo externo (véase e.g., U.S. Patent Pub. No. 20040009222, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad). En algunas realizaciones, el tubo externo puede ser permeable, semi-permeable, o impermeable al fármaco. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede incluir una matriz polimérica que no afecta significativamente la rata de liberación del fármaco. En algunas realizaciones, el tubo externo, la matriz polimérica del núcleo de fármaco, o ambos, pueden ser bioerosionables. En algunas realizaciones, el producto coextruído puede ser segmentado en dispositivos de administración de fármacos. En algunas realizaciones, los dispositivos pueden dejarse sin recubrimiento de manera que sus respectivos extremos son abiertos, o los dispositivos pueden ser recubiertos con, por ejemplo, una capa que es permeable al agente terapéutico, semi-permeable al agente terapéutico o bioerosionable. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico y al menos un polímero están mezclados en forma de polvo. En algunas realizaciones, el inserto es formado impulsando un material polimérico a un primer dispositivo de extrusión, impulsar un agente terapéutico a un segundo dispositivito de extrusión, coextruir una masa que incluye el material polimérico y el agente terapéutico, y conformar la masa en al menos un dispositivo de administración de fármaco coextruido el cual comprende un núcleo

que incluye el agente terapéutico y una capa externa que incluye el material polimérico. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico impulsado al segundo dispositivo de extrusión está en mezcla con al menos un polímero. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico y el al menos un polímero están en mezcla en forma de polvo. En ciertas realizaciones, este acto incluye impulsar más de un fármaco al segundo dispositivo de extrusión. En ciertas realizaciones, el material polimérico es uno t impermeable, semi-permeable, o permeable al agente terapéutico. El material polimérico puede ser bioerosionable y/o curable por radiación. En instancias finales, el inserto puede ser irradiado.

En ciertas realizaciones, el inserto está en una forma tubular, y puede ser segmentado en una pluralidad de productos más cortos. En ciertas realizaciones, el inserto comprende adicionalmente un recubrimiento de la pluralidad de productos más cortos con una o más capas que incluyen al menos una de una capa que sea permeable al agente terapéutico, una capa que es semi-permeable al agente terapéutico, y una capa que sea bioerosionable. El material polimérico puede incluir cualquier polímero biocompatible, tal como policaprolactona (PCL), un copolímero de acetato de etilen/vinilo (EVA), cianoacrilato de polialquilo , poliuretano, un nilón, o poli (dl-lactido-co-glicolido) (PLGA), o un copolímero de cualquiera de estos.

En algunas realizaciones, el inserto comprende una cantidad terapéuticamente activa de al menos un agente terapéutico recubierto o disperso en una matriz polimérica, donde el agente terapéutico es liberado desde la formulación a medida que el fármaco de los gránulos se disuelve hacia o en la matriz, se difunde a través, y es liberado en el fluido fisiológico circundante. En algunas realizaciones, la rata de liberación está limitada primariamente por la rata de disolución del agente terapéutico de los gránulos/partículas en la ,matriz; las etapas de difusión a través de la matriz y dispersión en el fluido circundante son primariamente no limitante de la rata de liberación. En ciertas realizaciones, la matriz polimérica no es bioerosionable, mientras que en otras realizaciones es bioerosionable. Matrices poliméricas no bioerosionables a título de ejemplo pueden formarse a partir de poliuretano, polisilicona, poli(etileno-co-vinil acetato) (EVA), polivinil alcohol, and derivados y copolímeros de los mismos. Matrices de polímeros bioerosionables a título de ejemplo pueden ser formados a partir de polianhídrido, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poliortoéster, polialquilcianoacrilato, y derivados y polímeros de los mismos.

En algunas realizaciones, el inserto comprende un material colagenoso. En algunas realizaciones, el inserto puede ser un inserto de un fármaco oftálmico soluble

(SODI, e.g., una película polimérica oval que puede ser introducida en el saco conjuntivo superior para la administración del fármaco, un inserto elíptico tal como a OCUSERT® (sistema terapéutico ocular Pilocarpine desarrollado por Alza Corporation)el cual está hecho de acetato de vinilacetileno; .OCUFIT® (desarrollado por Escalon Ophthalmics Inc., Skillman, NS), que es un elastómero de silicona en forma de barra; Lacrisert®, un inserto en forma de barra hecho de celulosa; New Ophthalmic Drug Delivery Systems (NODS), hecho de poli (vinil alcohol); y los insertos descritos en Fabrizio, *Advanced Drug Delivery Reviews* 16: 95 -106, 1998, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En realizaciones adicionales, el inserto puede ser colocado, dependiendo de la localización y del mecanismo utilizado para mantener el inserto en posición, bien por el paciente o por el doctor. En realizaciones adicionales, el inserto comprende colágeno, gelatina o un polímero donde el polímero es seleccionado de policaprolactona (PCL), un copolímero etilen/vinil acetato (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nilón, poli(d-lactida-co-glicolido) (PLGA), o un copolímero de cualquiera de los antes mencionados. En algunas realizaciones, el inserto es implantado bajo el párpado superior. En algunas realizaciones, el inserto es implantado en el segmento posterior del ojo, en el espacio croidal o en la esclera. En algunas realizaciones, el inserto es implantado intravitrealmente o subretinalmente. En algunas realizaciones, el inserto es inyectado subretinalmente. Los métodos de administración y técnicas para su preparación está establecidos en Remington's Pharmaceutical Sciences, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En otras realizaciones, el inserto proporciona una liberación sostenida del agente terapéutico al vítreo del ojo. Según se usa aquí, "liberación sostenida" significa que la composición libera el agente terapéutico durante un periodo extendido de tiempo en una forma controlada. En algunas realizaciones, el inserto libera el agente terapéutico a una rata tal que la concentración acuosa de agente terapéutico permanece por debajo de la concentración del agente terapéutico en el vítreo durante la liberación. En algunas realizaciones, la concentración acuosa del agente terapéutico desde aproximadamente 0.002 µg/mL hasta aproximadamente 0.01 □g/mL, o desde aproximadamente 0.01 µg/mL hasta aproximadamente 0.05 µg/mL, o menos de aproximadamente 0.05 µg/mL. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es liberado a una rata de aproximadamente 1 µg/día hasta aproximadamente 50 µg/día, o desde aproximadamente 1 µg/día hasta aproximadamente 10 µg/día. En algunas realizaciones, comprende adicionalmente un

agente terapéutico, como se detalla más arriba, e.g., fluocinolona acetonida (tal como se encuentra en el inserto oftálmico Retisert®).

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En alguna realización, las microesferas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las microesferas son inyectadas en el segmento posterior del ojo, en el espacio croidal, en la esclera, intravitreal o subretinalmente. En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, pero no se limita a, aquéllos descritos en t Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido politacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, pol(ácido láctico ácido glicólico), poli(ácido láctico). En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas lipídicas sólidas.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es una resina de de zelita inorgánica o una resina orgánica sintética. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico incluye, pero no se limita a, aquéllas descritas en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008), la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o un agente polimérico en suspensión está suspendido en un medio acuoso (e.g., que tiene las propiedades descritas más arriba). En alguna modalidad, el agente terapéutico está suspendido. En algunas realizaciones, el agente terapéutico está en solución. En realizaciones adicionales, el agente de suspensión sirve para proveer estabilidad a la suspensión, para incrementar el tiempo de residencia de la dosificación desde el ojo, o para mejorar la liberación sostenida del fármaco en términos tanto de tiempos de liberación más largos y de una curva de liberación más uniforme. Ejemplos de agentes poliméricos de suspensión incluyen, pero no están limitados a, dextranos, polietilen glicoles, polivinilpirrolidona, geles de polisacáridos, Gelrite®, polímeros celulósicos tales como hidroxipropil metilcelulosa, y polímeros que contienen carboxi tales como

polímeros o copolímeros de ácido acrílico, así como otros demulgentes poliméricos. En algunas realizaciones, el agente polimérico de suspensión es un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, especialmente un polímero entrecruzado que contiene carboxi.. En algunas realizaciones, el agente polimérico de suspensión comprende de al menos aproximadamente 90% hasta aproximadamente 99.9%, o desde aproximadamente 95% hasta aproximadamente 99.9%, en peso con base en el peso total de los monómeros presentes, de uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que contiene carboxi. En algunas realizaciones, el monómero monoinsaturado etilénicamente que contiene carboxi incluye ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido metacrílico, (ácido protónico), ácido cis-*α*-metilcrotonico (ácido angélico), ácido (trans-*α*-metilcrotonico (ácido tíglico), ácido *α*-butilcrotónico ácido, *α*-fenilacrílico, ácido *α*-bencilacrílico, ácido *α*-ciclohexilacrílico, ácido fenilacrílico (ácido cinámico), ácido cumárico (ácido o-hidroxicinámico) y ácido umbélico (ácido p-hidroxicumárico) En algunas realizaciones, los polímeros pueden ser entrecruzados por un agente polifuncional de entrecruzamiento (e.g., un agente de entrecruzamiento difuncional). En realizaciones adicionales, la cantidad de entrecruzamiento debería ser suficiente para formar partículas de polímero insolubles, pero no tan grande para que interfiera indebidamente con la liberación sostenida del agente terapéutico. En alguna realización, los polímeros están solo ligeramente entrecruzados. En algunas realizaciones, el agente de entrecruzamiento está contenido en una cantidad desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 5%, o desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 5.0%, o desde aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 1%, con base en el peso total de los monómeros presentes. En algunas realizaciones, los agentes de entrecruzamiento son monómeros de entrecruzamiento difuncionales que no son polialquenil poliéter, tales como divinil glicol, 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno, 2,5-dimetil-1,5-hexadieno, divinilbenceno, N,N-dialilacrilamida, N,N-dialilmetacrilamida; los agentes de entrecruzamiento de polialquenil poliéter que contienen dos o más grupos alquenil éter por molécula, e.g., grupos alquenil éter que contienen grupos $H_2C=C<$ terminales, preparados bien por eterificación de un alcohol polivinílico que contiene al menos cuatro átomos de carbono y al menos tres grupos hidroxilo con un haluro de alquenilo tal como bromuro de alilo o similares, e.g., polialil sacarosa, polialil pentaeritritol o similares; agentes de entrecruzamiento micrométricos diolefínicos no hidrofílicos que tienen pesos moleculares desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 8,000, tales como diacrilatos y poliacrilatos insolubles de dioles y polioles, productos de

reacción de acrilato o metacrilato de diisocianato de hidroxialquilo de prepolímeros terminados en isocianato, derivados de dioles de poliéster o dioles de polisiloxano con hidroxialquilmetacrilatos y similares.

En algunas realizaciones, los polímeros entrecruzados pueden hacerse a partir de un monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxi como único monómero monoetilénicamente insaturado presente, junto con un agente o agentes de entrecruzamiento. En algunas realizaciones, los polímeros son tales que en ellos hasta aproximadamente 40%, y preferiblemente desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 20% en peso, del monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxi han sido reemplazados por uno o más que contienen sólo sustituyentes inocuos fisiológica y oftálmicamente, incluyendo ésteres de ácidos acrílico y metacrílico tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, 2-etilhexilacrilato, metacrilato de octilo, 2-hidroxietilmetacrilato, 3-hidroxipropilacrilato, y similares, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona y similares (véase Mueller et al. U.S. Pat. No. 4,548,990, cuyo contenido complete se incorpora aquí como referencia, para un listado más extensor de tales monómeros monoetilénicamente insaturados adicionales). En algunas realizaciones, los polímeros incluyen policarbofil (Noveon AA-1), Carbopol®, and DuraSite®. En algunas realizaciones, los polímeros de entrecruzamiento son preparados por suspensión o emulsión polimerizando los monómeros, usando catalizadores de polimerización convencionales por radicales libres, hasta un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50 µm en diámetro esférico equivalente. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula seca es t desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 µm, o desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 20 µm en diámetro esférico equivalente. En algunas realizaciones, las partículas de polímero son obtenidas moliendo mecánicamente partículas de polímero más grandes. En realizaciones adicionales, tales polímeros tendrán un peso molecular desde aproximadamente 250,000 hasta aproximadamente 4,000,000, y desde 3,000,000,000 hasta 4,000,000,000. En otras realizaciones , las partículas de polímero entrecruzado son monodispersas, lo que significa que tienen una distribución de tamaño de partícula tal que al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 90% o aproximadamente 95%, de las partículas caen dentro de una banda de µm de distribución de tamaños de partícula mayor. En realizaciones adicionales, el tamaño de partícula monodisperso significa que no hay más de aproximadamente 20%, aproximadamente 10%, o aproximadamente 5% de partículas

con un tamaño por debajo de 1 µm. En algunas realizaciones, la solución polimérica acuosa comprende desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5%, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5%, del agente terapéutico y desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10%, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 6.5%, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2.0%, desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 1.2%, desde aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 0.9%, o desde aproximadamente 0.6 hasta aproximadamente 0.8% de un agente de suspensión polimérico. Aunque se mencionó en singular, debe entenderse que una o más especies del agente de suspensión polimérico pueden ser usadas con la cantidad total cayendo dentro de los rangos establecidos. En una realización, la cantidad de partículas de polímero insoluble ligeramente entrecruzado En una realización, la cantidad de partículas de polímero ligeramente entrecruzadas, el pH, y la presión osmótica pueden ser correlacionados uno con otro y con el grado de entrecruzamiento para dar una composición que tiene una viscosidad en el rango de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 100,000 centipoise, y preferiblemente desde aproximadamente 1,000 hasta aproximadamente 30,000 o aproximadamente 1,000 hasta aproximadamente 10,000 centipoise, medida a temperatura ambiente (aproximadamente 25° C.) usando un Brookfield Digital LVT Viscometer equipado con una paleta número 25 y un adaptador de muestra pequeño 13R a 12 rpm. En algunas realizaciones, la viscosidad es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 400 centipoise, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 centipoises o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25 centipoise.

En algunas realizaciones, las suspensiones poliméricas acuosas pueden ser formuladas de manera que retengan la misma o sustancialmente la misma viscosidad en el ojo tal como la tenían antes de su administración en el ojo. En algunas realizaciones, pueden incrementarse de manera que se aumente la gelificación por contacto con el fluido lacrimal. Por ejemplo, cuando una formulación que contiene DuraSite® u otro polímero tipo ácido poliacrílico similar es administrado al ojo a un pH de menos de aproximadamente 6.7, el polímero puede hincharse por contacto con el fluido lacrimal puesto que tiene un pH más alto (alrededor de 7). Esta gelificación o incremente en gelificación puede llevar a un atrapamiento de las partículas suspendidas, extendiendo por tanto el tiempo de residencia de la composición en el ojo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es liberado lentamente a medida

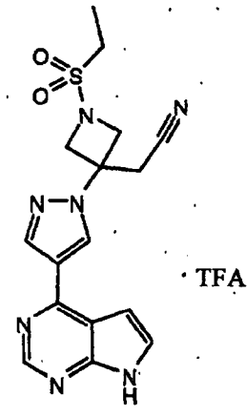
que las partículas suspendidas se disuelven con el tiempo. En algunas realizaciones, esta ruta de administración incrementa la comodidad del paciente e incrementa el tiempo de contacto del agente terapéutico con los tejidos aculares, incrementando por tanto el grado de absorción del fármaco y la duración de la acción de la formulación en el ojo. El agente terapéutico contenido en estos sistemas de administración de fármacos pueden ser liberados desde los geles a ratas que dependen de factores tales como el fármaco mismo y su forma física, el nivel de carga del fármaco y el pH del sistema, así como de cualquier adyuvante del fármaco, tales como resinas de intercambio iónico compatibles con la superficie ocular, los cuales también pueden estar presentes.

Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como quimioterapéuticos, esteroides, compuestos antiinflamatorios, o inmunosupresores, ejemplos de los cuales están listados aquí más arriba.

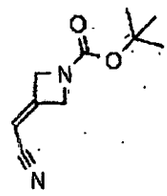
La invención será descrita en mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son ofrecidos para propósitos de ilustración, y no pretenden limitar la invención de manera alguna. Los expertos en la técnica reconocerán rápidamente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. {1-etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético

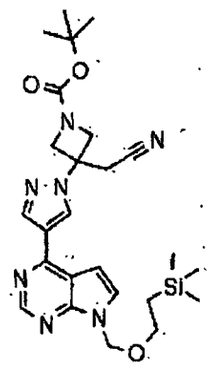


Etapa 1. 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.257 g, 6.42 mmol) en tetrahidrofurano (32 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó cianometilfosfonato de dietilo (1.19 g, 6.72 mmol) (adquirido de Aldrich). La reacción fue agitada entonces por 45 minutos a temperatura ambiente. Una solución de tert-butilo 3-oxoazetidina-1-carboxilato (1.00 g, 5.84 mmol) (adquirido de Alfa Aesar) en tetrahidrofurano (8.8 mL) se introdujo gota a gota y la mezcla fue agitada por 16 horas. Salmuera y acetato de etilo fueron adicionados y las capas separadas. La capa acuosa fue extraída con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados para obtener el producto, usado sin purificación posterior en la etapa 2 (1.12 g, 99%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.38 (p, 1H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 2. tert-butilo 3-cianometil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato

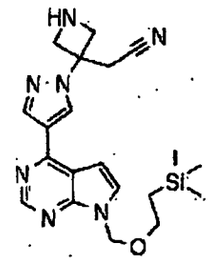


A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-trimetilsilil etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.61 g, 14.6 mmol) (preparada de acuerdo con el método de WO 2007/070514 en el Ejemplo 65, Etapa 2) y o 3-cianometilenazetidina-1-carboxilato de

tert-butil (2.84 g, 14.6 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se adicionó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2.19 mL, 14.6 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. El acetonitrilo fue removido en *vacuo* y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. Esta solución fue lavada secuencialmente con 1N HCl y salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea de columna, eluyendo con 80% de acetato de etilo/hexanos para obtener el producto deseado (5.36 g, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.96-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 510.2.

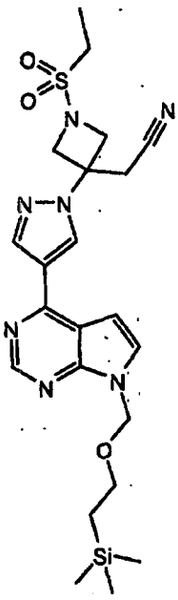
Etapa 3. 3-[4-(7-[2-trimetilsilil etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo



A una solución de 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (5.36 g, 10.5 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se adicionó 4.00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (40 mL, 160 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue vertida sobre solución saturada de bicarbonato de sodio suficiente para neutralizar. El producto fue extraído con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados para obtener el producto que fue usado sin purificación posterior (3.0 g, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 410.2.

Etapa 4. 1-etilsulfonil-3-[4-(7-[2-trimetilsilil etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo



A una solución de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo (0.100 g, 0.244 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) que contiene N,N-diisopropiletilamina (0.085 mL, 0.49 mmol) se adicionó cloruro de etanosulfonilo (0.023 mL, 0.24 mmol). Después de agitar por 1.5 horas, la mezcla de reacción fue vertida sobre HCl diluido y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para obtener el producto, usado sin purificación posterior en la etapa 5 (111 mg, 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 502.1.

Etapa 5. 1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal de trifluoroacetato

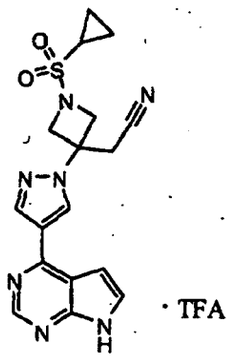
A una solución de 1-etilsulfonil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo (0.111 g, 0.22 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL) y la solución fue agitada por 1.5 horas. Los solventes fueron removidos en *vacuo* y el residuo fue disuelto en metanol (3 mL) y se adicionó etilenediamina (0.1 mL). Después de agitar por 3 horas, el volumen fue reducido en *vacuo* y el producto fue purificado por la modalidad preparativa de HPLC/MS, (SunFire Columna C18, eluyendo con un gradiente de $MeCN/H_2O$ que contiene 0.1% TFA) para obtener el producto como la sal del ácido

trifluoroacético (50 mg, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.55 (br d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.24 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 372.1.

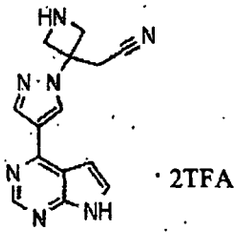
Alternativamente, las etapas de desprotección y sulfonilación podrían llevarse a cabo en el orden inverso, como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2. 1-(ciclopropilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



· TFA

Etapa 1. 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



· 2TFA

Una solución de tert-butilo 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato, como se prepara en el Ejemplo 1, Etapa 2 (0.60 g, 1.2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) y cloruro de metileno (40 mL) se agitó por 5 horas. Los solventes fueron removidos en *vacuo* y el residuo se agitó en una solución de metanol (40 mL) y 14.50 M de hidróxido de amonio en agua (10 mL) durante la noche. El solvente fue evaporado, el residuo reconstituido en metanol y purificado por la modadlidad preparativa de HPLC/MS (SunFire Columna

C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0.1% TFA) para obtener el producto como la sal del ácido trifluoroacético (526 mg, 88%).

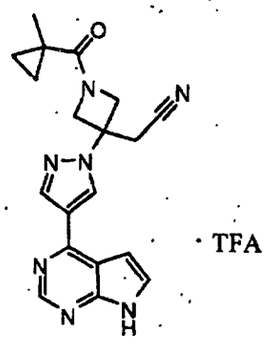
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.36 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.74 (s, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 280.1.

Etapa 2. 1-(ciclopropilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal de trifluoroacetato

A 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo bis(trifluoroacetato) (0.400 g, 0.788 mmol) en tetrahidrofurano (38 mL) y trietilamina (0.55 mL, 3.9 mmol) se adicionó cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.084 mL, 0.83 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por unas pocas horas con adición periódica de ciclopropanosulfonilo cloruro hasta que la amina de partida se consumió tal como fue evidenciado por LCMS. Para disolver los insolubles, se adicionó metanol (0.16 mL). El THF fue removido en *vacuo* y se usó MeOH para reconstituir la muestra para purificación por la modalidad preparativa de HPLC/MS (SunFire Columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contenía 0.1% TFA) para obtener el producto como la sal de trifluoroacetato (193 mg, 49%).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.53 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 384.1.

Ejemplo 3. 1-[(1-metilciclopropil)carbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



· TFA

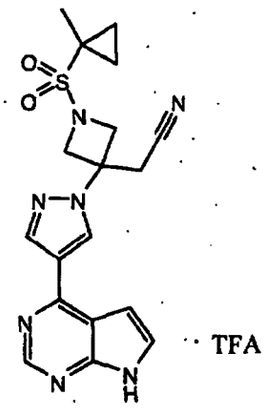
A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (4.3 mg, 0.043 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.018 g, 0.14 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) se adicionó hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

(0.016 g, 0.043 mmol) (adquirido de Aldrich). La reacción fue agitada por 15 minutos seguido por la adición de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo bis(trifluoroacetato) en su forma de sal del Ejemplo 2, Etapa 1 (0.014 g, 0.029 mmol). La reacción fue agitada por 16 horas. El producto fue purificado por la modalidad preparativa de HPLC/MS, (SunFire Columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0.1% TFA) para obtener el producto como la sal de trifluoroacetato (6 mg, 45%).

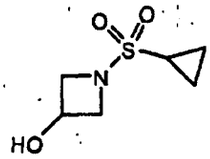
^{1}H NMR (300 MHz, d_8-dmso): δ 12.82 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.07-4.07 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 2H), 0.54 (s, 2H); LCMS(M+H)$^+$: 362.2.

En algunos casos, se usó una modificación al Ejemplo 3 donde THF se sustituyó por DMF como solvente. En la Tabla 1, está indicado como modificación A.

Ejemplo 4. 1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



Etapa 1. 1-ciclopropilsulfonilazetidin-3-ol

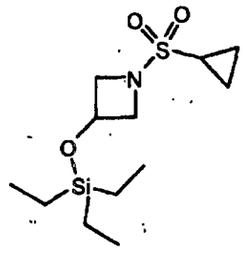


A una solución de azetidin-3-ol hidrocloruro (1.00 g, 9.13 mmol) (adquirido de Matrix) y N,N-diisopropiletilamina (4.77 mL, 27.4 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0 °C se adicionó ciclopropanosulfonilo cloruro (0.930 mL, 9.13 mmol) y la reacción fue

agitada por 16 horas. Se adicionó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con 1N HCl, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para producir un aceite amarillo usado sin purificación posterior (1.04 g, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.61 (p, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H).

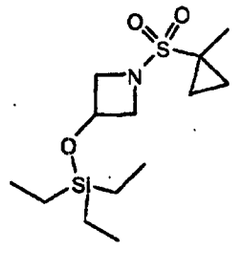
Etapa 2. 1-ciclopropilsulfonil-3-[trietilsilil oxi]azetidina



A una solución de 1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-ol (1.04 g, 5.87 mmol) y trietilamina (3.11 mL, 22.3 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se adicionó 4-dimetilaminopiridina (0.090 g, 0.73 mmol) seguido por clorotrietilsilano (1.00 M en THF, 8.0 mL, 8.0 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A la reacción se adicionó bicarbonato de sodio saturado en solución y el producto fue extraído con una mezcla 1:1 de acetato de etilo : hexano tres veces. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con HCl diluido y salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 0-50% acetato de etilo en hexano produjo el producto deseado (1.0 g, 58%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.56 (p, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.93 (t, 9H), 0.57 (q, 6H).

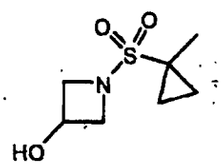
Etapa 3. 1-[1-metilciclopropil sulfonil]-3-[trietilsilil oxi]azetidina



A una solución de 1-(ciclopropilsulfonil)-3-[(trietilsilil)oxi]azetidina (1.0 g, 3.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a -78 °C se adicionó 2.50 M de n-butillitio en hexano (1.37 mL, 3.43 mmol) gota a gota. Después de agitar a esta temperatura por 1 hora, se adicionó yoduro de metilo (0.224 mL, 3.60 mmol). Después de 30 minutos, la temperatura de reacción fue elevada a 0 °C y se agitó por 50 minutos. La reacción fue congelada mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado, seguido por salmuera y el producto fue extraído con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. La cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 0-30% acetato de etilo en hexano proporcionó el producto (890 mg, 85%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57 (p, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 2H), 0.93 (t, 9H), 0.73 (dt, 2H), 0.57 (q, 6H).

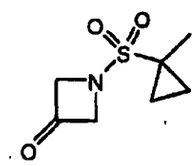
Etapa 4. 1-[1-metilciclopropil sulfonil]azetidin-3-ol



Una solución de 1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]-3-[(trietilsilil)oxi]azetidina (0.125 g, 0.41 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL), agua (1 mL) y ácido acético (1 mL) fue agitada a temperatura ambiente por cuatro horas. La mezcla fue neutralizada vertiendo una solución de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo, los extractos fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para obtener el producto, usado sin purificación posterior (64 mg, 82%).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.56-4.47 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

Etapa 5. 1-[1-metilciclopropil sulfonil]azetidin-3-ona

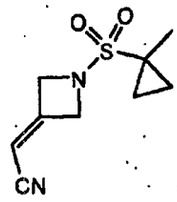


A una solución de cloruro de oxalilo (59 µL, 0.69 mmol) en cloruro de metileno

(1.5 mL) a -78 °C se adicionó dimetil sulfóxido (0.10 mL, 1.5 mmol) lentamente gota a gota. La reacción fue agitada por 15 minutos después de la adición completa. Una solución de 1-[(1-metilciclopropil)-sulfonil]azetidin-3-ol (64 mg, 0.33 mmol) en cloruro de metileno (1.0 mL) se adicionó gota a gota y la mezcla de reacción se agitó por 45 min a -60 °C. Se adicionó gota a gota trietilamina (0.28 mL, 2.0 mmol) y la reacción fue agitada por 15 minutos y el baño fue removido y la solución se dejó calentar hasta la temperatura del ambiente. El solvente fue removido en *vacuo* y se adicionó acetato de etilo. La solución fue lavada secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado en solución, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y concentró. El producto crudo fue usado sin purificación posterior en la etapa 6.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07 (d, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 2H), 0.87 (dt, 2H).

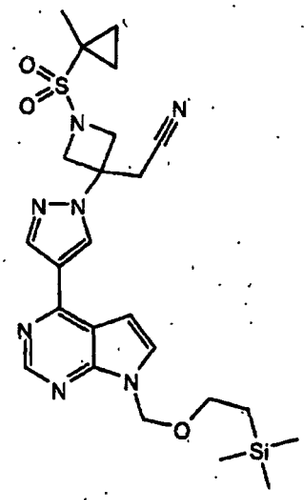
Etapa 6. 1-[1-metilciclopropil sulfonil]azetidin-3-ilidenoacetonitrilo



A una mezcla de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 17 mg, 0.42 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a 0 °C se adicionó cianometilfosfonato de dietilo (70 µL, 0.43 mmol) gota a gota. Se dejó entonces que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó adicionalmente por 45 minutos. Se adicionó una solución de 1-[1-metilciclopropil sulfonil]azetidin-3-ona (según preparación en la etapa 5) en tetrahidrofurano (1.0 mL) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura del ambiente por 16 horas. A la reacción se adicionó agua y NaCl sólido, y el producto fue extraído con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para obtener el producto (71 mg, 100%), usado sin purificación posterior en la etapa 7.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.44-5.39 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.80 (dt, 2H).

Etapa 7. 1-[1-metilciclopropil sulfonil]-3-[4-(7-[2-trimetilsilil etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo



A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.108 g, 0.344 mmol) y 1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]azetidin-3-ilidenoacetonitrilo (71 mg, 0.33 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se adicionó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (51 µL, 0.34 mmol). Después de un tiempo de reacción de 1.5 horas, el acetonitrilo fue removido en *vacuo* y el residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo y 1N HCl. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 0-80% acetato de etilo en hexano proporcionó el producto (135 mg, 77%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.85 (dt, 2H), -0.06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 528.1.

Etapa 8. 1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético

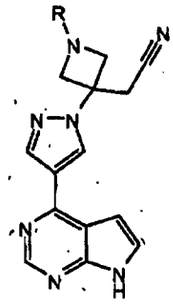
Una solución de 1-[1-metilciclopropilsulfonil]-3-[4-(7-[2-trimetilsilil etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo (44 mg, 0.083 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó por 2 horas. Los solventes fueron removidos en *vacuo*. El residuo fue agitado con 14.50 M de solución de hidróxido de amonio (3 mL) en metanol (10 mL) por 16 horas. Los solventes fueron removidos en *vacuo* y el residuo fue purificado por la modalidad preparativa de HPLC-

MS (SunFire Columna C18, eluyendo con un gradiente de H_2O y MeCN que contenía0.1% TFA) para obtener el producto como la sal de trifluoroacetato (0.02 g, 50%).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.56 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 398.1.

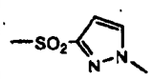
Cloruros de ácido, isocianatos o cloroformatos fueron usados en lugar de sulfonilo cloruros en cualquiera de los métodos de Ejemplo 1 o Ejemplo 2 para producir amidas (Ej. Nos. 22, 24, 26-30 & 33 de Tabla 1), ureas (Ej. No. 38 de Tabla 1) o carbamatos (Ej. Nos. 35-37 de Tabla 1), respectivamente, como productos. Adicionalmente, trietilamina y diisopropiletilamina se usaron intercambiadamente. Algunas amidas en la Tabla 1 fueron preparadas por un método alternativo ilustrado en el Ejemplo 3, acoplando la amina de Ejemplo 2, Etapa 1 con ácidos carboxílicos.

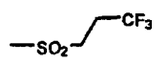
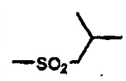
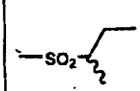
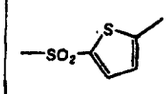
Tabla 1

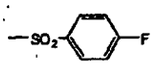
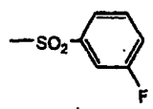
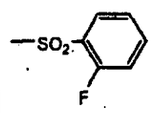


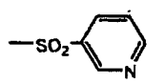
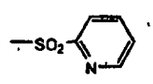
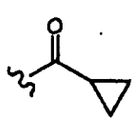
Ej. No.	-R	Nombre	MS $(M+H)^+$	^{1}H NMR (δ)	Método de Preparación
5	$-SO_2Me$	{1-metilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	358.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.35 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (br s, 3H).	Ej. # 1

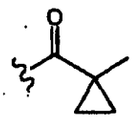
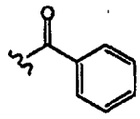
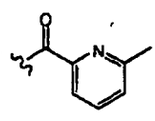
6	$-SO_2Ph$	{1-(fenilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	420.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.55 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.55 (s, 2H).	Ej. # 2
7	$-SO_2{}^{i}Pr$	{1-(isopropilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pir imidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	386.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 1H), 1.26 (d, 6H).	Ej. # 2
8	$-SO_2{}^{n}Pr$	{1-(propilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimi din-4-il)-1H-pirazol-1-yl]azetidin-3-il}acetonitrilo	386.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).	Ej. # 2
9	$-SO_2{}^{n}Bu$	{1-(butilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimid in-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09	Ej. # 2

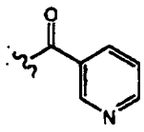
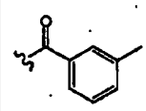
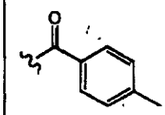
				(dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).	
10	$-SO_2{}^tBu$	{1-(tert-butilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	400.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.48 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).	Ej. # 4
11	$-SO_2NMe_2$	3-(cianometil)-N,N-dimethil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pyrazol-1-il]azetidina-1-sulfonamida sal del ácido trifluoroacético	387.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.79 (s, 6H).	Ej. # 2
12		{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	424.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.56 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 2H).	Ej. # 2

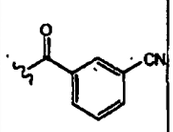
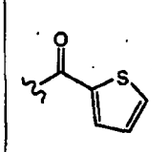
13		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-il)-1H-pirazo l-1-il]-1-[(3,3,3-triflu oropropil)sulfonil]azet i din-3-il}acetonitrilo	440.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H).	Ej. # 2
14		{1-(isobutilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]piri midin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.17 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.05 (d, 6H).	Ej. # 2
15		{1-(sec-butilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pir imidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	400.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.55-1.37 (m, 1H), 1.26 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).	Ej. # 2
16		{1-[(5-metil-2-tienil)s ulfonil]-3-[4-(7H-pirrol o[2,3-d]pirimidin-4-il)-	440.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.41 (s,	Ej. # 2

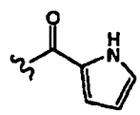
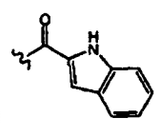
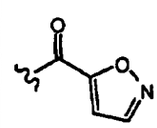
		1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético		1H), 7.78 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).	
17		{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pyrazol-1-il]azetidin-3-yl}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.60 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.57 (s, 2H).	Ej. # 2
18		{1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pyrazol-1-il]azetidin-3-yl}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.50 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.64 (dt, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.58 (s, 2H).	Ej. # 2
19		{1-[(2-fluorofenil)sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pyrazol-1-il]azetidin-3-yl}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	438.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.65 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H),	Ej. # 2

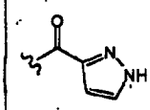
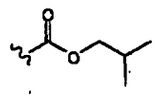
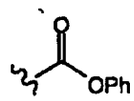
				4.56 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.64 (s, 2H).	
20		{1-(piridin-3-ilsulfonil) -3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	421.1	(400 MHz, d_6-dmso):12.75 (br s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.80 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (dq, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.62 (s, 2H).	Ej. # 2
21		{1-(piridin-2-ilsulfonil) -3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	421.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.66 (br s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (dt, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.62 (s, 2H).	Ej. # 2
22		{1-(ciclopropilcarbonil) -3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	348.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.67-1.60 (m,	Ej. # 2

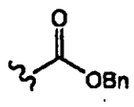
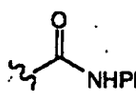
				1H), 0.83-0.71 (m, 4H).	
23		1-[(1-metilciclopropil)carbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	362.2	(300 MHz, d_6-dmso): 12.82 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.07-4.07 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (s, 2H), 0.54 (s, 2H).	Ej. # 3
24		{1-benzoil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	384.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.59 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.46 (d, 1H), 3.74 (s, 2H).	Ej. # 2
25		{1-[(6-metilpiridin-2-il)carbonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	399.2	(300 MHz, d_6-dmso): 12.23 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).	Ej. # 3

26		{1-(piridin-3-ilcarbonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	385.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.16 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H); 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.46 (d, 1H), 3.73 (s, 2H).	Ej. # 2
27		{1-(3-metilbenzoil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirim idin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile sal del ácido trifluoroacético	398.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.67 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	Ej. # 2
28		{1-(4-metilbenzoil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirim idin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile sal del ácido trifluoroacético	398.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.62 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	Ej. # 2

29		3-({3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimi din-4-il)-1H-pirazol-1-yl]azetidin-1-il}carbonil)benzonitrilo sal del ácido trifluoroacético	409.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.52 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.74 (s, 2H).	Ej. # 2
30		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-il)-1H-pirazo l-1-il]-1-(2-tienilcarb onil)azetidin-3-il]acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	390.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.64 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (dd, rotámero menor 1H), 7.88 (dd, rotámero principal, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, rotámero menor, 1H), 7.62 (dd, rotámero principal, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, rotámero principal, 1H), 7.18 (dd, rotámero menor, 1H), 5.23-5.14 (br d, 1H), 4.87 (br d, 1H), 4.69 (br d, 1H), 4.46 (br d, 1H), 3.79 (s, 2H).	Ej. # 2

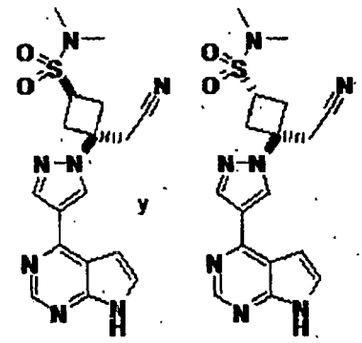
31		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo l-1-il]-1-(1H-pirrol-2-y lcarbonil)azetidin-3-il] acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	373.2	(400 MHz, d_6-dmso): 13.07 (br s, 1H), 11.69 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.15-4.35 (br, 4H), 3.78 (s, 2H).	Ej. # 3 Modificación A .
32		{1-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	423.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.91 (br s, 1H), 11.75 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.82 (s, 2H).	Ej. # 3
33		{1-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	375.0	(400 MHz, d_6-dmso): 12.50 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.83 (d, rotámero principal 1H), 8.80 (d, rotámero menor, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.19	Ej. # 2

				(d, rotámero menor, 1H), 7.15 (d, rotámero principal, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.79 (s, 2H).	
34		{1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pyrazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético	374.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.77 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.78 (s, 2H)	Ej. # 3 Modificación A
35		isobutilo 3-(cianometil) -3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato sal del ácido trifluoroacético	380.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.53 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.87 (sept, 1H), 0.89 (d, 6H).	Ej. # 2
36		fenilo 3-(cianometil) -3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato sal del ácido trifluoroacético	400.1	(400 MHz, d_6-dmso): 12.52 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H),	Ej. # 2

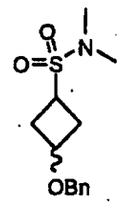
				7.20-7.12 (m, 2H), 4.85 (br m, 1H), 4.66 (br m, 1H), 4.56 (br m, 1H), 4.39 (br m, 1H), 3.79 (s, 2H).	
37		bencil 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato sal del ácido trifluoroacético	414.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.56 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79-7.75 (br m, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.24-7.21 (br m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.60 (br, 2H), 4.34 (br, 2H), 3.72 (s, 2H).	Ej. # 2
38		3-(cianometil)-N-fenil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxamida sal del ácido trifluoroacético	399.2	(400 MHz, d_6-dmso): 12.61 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (br t, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.75 (s, 2H).	Ej. # 2

Cuando los productos en la Tabla 1 son citados como la base libre, fueron purificados usando la modalidad preparativa de-HPLC/MS (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0.15% NH_4OH en vez de contener 0.1% TFA).

Ejemplo 39. cis-3-cianometil-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida y trans-3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida



Etapa 1. cis- y trans-3-benciloxi-N,N-dimetilciclobutanosulfonamida



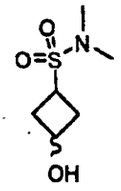
A una solución de metanosulfonamida, N,N-dimetil- (7.45 g, 60.5 mmol) en tetrahidrofurano (190 mL) a -78 °C se adicionó una solución de 2.50 M de n-butillitio en hexano (31 mL, 77.5 mmol) . La reacción fue agitada a -78 °C por 45 minutos, se calentó entonces hasta 0 °C y se agitó por 15 minutos, y entonces se reenfrió hasta -78 °C. Una solución de 2-(benciloxi)-propano-1,3-diilo bis(4-metilbencenosulfonato) (preparada según se describe en Chemical Communications v. 30, pp. 3190-3192 (2006); 29.1 g, 59.3 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se adicionó gota a gota, rápidamente. La reacción fue agitada a -78 °C por 15 minutos después de la adición completa, y entonces el baño fue removido y la reacción se dejó calentar hasta temperatura del ambiente por 1.5 horas. La solución se reenfrió hasta -78 °C y se adicionó 2.50 M de n-butillitio en hexano (31 mL, 77.5 mmol). Después de 15 min, el baño fue removido y la reacción se dejó de nuevo alcanzar la temperatura del ambiente y se agitó por 16 horas. EN la medida en que la reacción se juzgaba incompleta por TLC fue enfriada de nuevo hasta -78 °C y se adicionó una porción adicional de 2.50 M de n-butillitio en hexano (10 mL, 25 mmol). Después de calentamiento a temperatura ambiente, la reacción fue congelada mediante la adición de agua y la mezcla fue extraída con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado en solución seguido por salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. La cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 20-50% acetato de etilo en

hexano produjo el producto deseado. Los isómeros fueron caracterizados separadamente pero fueron recombinados para la subsiguiente transformación como una mezcla de isómeros cis y trans (7.06 g, 44%).

Isómero 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H).

Isómero 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.61-2.46 (m, 4H).

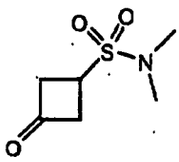
Etapa 2. cis- y trans-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanosulfonamida



A una mezcla de cis- y trans-3-(benciloxi)-N,N-dimetilciclobutanosulfonamida (7.06 g, 26.2 mmol) en etanol (100 mL) se adicionó paladio (2.8 g, 2.6 mmol) (10% sobre C, tipo Degussa húmedo). La mezcla fue desgasificada y agitada bajo 50 psi de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, y el paladio sobre carbono se enjuagó con etanol. El filtrado se concentró para producir un sólido blanco, usado sin purificación posterior (4.60 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.71-4.63 (m, 1H, isómero menor), 4.22 (p, 1H, isómero principal), 3.83-3.74 (m, 1H, isómero menor), 3.37-3.27 (m, 1H, isómero principal), 2.87 (s, 6H, isómero menor), 2.86 (s, 6H, isómero principal), 2.85-2.77 (m, 2H, isómero menor), 2.76-2.68 (m, 2H, isómero principal), 2.48-2.40 (m, 2H, isómero principal), 2.40-2.32 (m, 2H, isómero menor).

Etapa 3. N,N-dimetil-3-oxociclobutanosulfonamida



A una solución de Dess-Martin periyodinano (14.3 g, 33.7 mmol) en cloruro de metileno (200 mL) se adicionó cis- y trans-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanosulfonamida (5.75 g, 32.1 mol) en cloruro de metileno (200 mL). La reacción fue agitada a temperatura del ambiente por 16 horas. El volumen de DCM se redujo a 100 mL en *vacuo*. Esta solución fue filtrada a través un tapón de alúmina, enjuagando con una cantidad adicional de DCM. El filtrado fue evaporado. El sólido amarillo pegajoso fue

extraído agitando vigorosamente con diversas porciones de dietil éter en sucesión. Los extractos fueron filtrados a través de un tapón de carbonato de sodio sólido y de nuevo a través de otro tapón de alúmina básica, enjuagando finalmente con una pequeña porción adicional de acetato de etilo para producir el producto limpio (4 g, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ3.89-3.80 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.44-3.34 (m; 2H), 2.93 (s, 6H).

Etapa 4. cis-3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida y trans-3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida

Una mezcla de N,N-dimetil-3-oxociclobutanosulfonamida (4.0 g, 22 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (6.80 g, 22.6 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó hasta reflujo por 1 hora. La solución de reacción se decantó de los insolubles y el solvente se removió en vacuo para producir el producto crudo, usado sin purificación posterior en adición de conjugados.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.31-5.25 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 4H), 2.89 (s, 6H).

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7.09 g, 22.5 mmol) y 3-(cianometilen)-N,N-dimetilciclobutanosulfonamida cruda (preparada más arriba) en acetonitrilo (200 mL) se adicionó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.36 mL, 22.5 mmol). La reacción fue agitada por 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH en DCM (diclorometano). El producto recogido de esta prepurificación fue purificado adicionalmente usando la modalidad preparativa de-HPLC/MS (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0.15% NH_4OH) para producir una mezcla de isómeros. Los isómeros cis y trans fueron separados usando una porción de esta mezcla por el método siguiente: Columna Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5µ material de empaque, eluyendo con 60% etanol en hexano a una rata de flujo de 14.5 mL/min y carga de columna de 65 mg/inyección. El pico 1 así obtenido fue desprotegido agitando con 20% TFA/DCM por 2 horas, seguido por evaporación y disolviendo el residuo en 4 mL MeOH al cual 0.25 mL de etilenediamina se añadieron entonces. Después de agitar por 1 hora, los solventes fueron removidos en *vacuo*, el producto crudo reconstituido y purificado por la modadlidad preparativa de HPLC/MS (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O que contiene 0.15% NH_4OH) para producir cis-3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

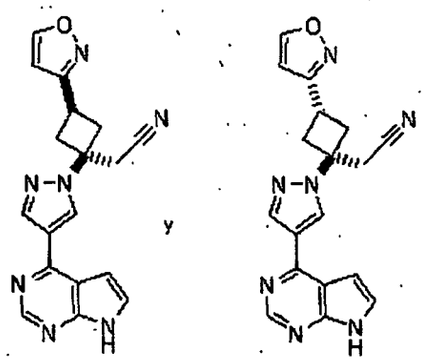
il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida.

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-dmso): δ 12.10 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.25 (p, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 3.80 (s, 6H); LCMS: 386.1.

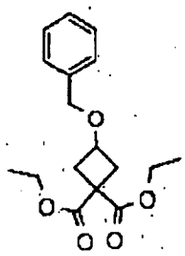
El pico 2 obtenido de la separación de isómeros fue desprotegido y purificado por el mismo método como para el pico 1 para producir trans-3-(cianometil)-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida.

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-dmso): δ 12.10 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.18 (p, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 6H); LCMS: 386.0.

Ejemplo 40. cis-3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo y trans -3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Etapa 1. Dietilo 3-(benciloxi)ciclobutano-1,1-dicarboxilato



A una suspensión de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 4.67 g, 0.117 mol) en 1,4-dioxano (69 mL) se adicionó dietilo malonato (17.7 mL, 0.117 mol)

gota a gota. La mezcla fue agitada por 1.5 horas a temperatura del ambiente después de adición completa. A esta mezcla se adicionó [2-bromo-1-(clorometil)etoxi]metilbenceno (preparado de acuerdo con el procedimiento encontrado en Organic Letters (2004), 6(11), pp.1853-1856; 32.0 g, 0.121 mol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó por 1 hora a temperatura del ambiente, y entonces se calentó a reflujo por 16 horas. La mezcla fue enfriada brevemente en un baño de hielo e hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 4.67 g, 0.117 mol) se adicionó porción a porción. La mezcla se calentó hasta reflujo por un periodo adicional de 24 horas. Enfriando hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre regulador de pH 7 y salmuera, y el producto fue extraído con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 5-60% acetato de etilo en hexano proporcionó el producto (26.9 g, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.24-4.10 (m, 5H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 6H).

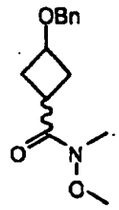
Etapa 2. Ácido cis- y trans-3-(benciloxi)ciclobutanocarboxílico



Una solución de dietilo 3-(benciloxi)ciclobutano-1,1-dicarboxilato (20.0 g, 0.0653 mol) e hidróxido de potasio (18 g, 0.32 mol) en etanol (110 mL) y agua (10 mL) se calentó hasta reflujo por 2 horas. La mezcla básica se lavó una vez con dietil éter. El lavado en éter fue retroextraido con dos porciones de 1N NaOH. Las capas acuosas combinadas se acidificaron mediante la adición de HCl c. y fueron extraídas entonces con éter etílico tres veces. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para producir el intermedio diácido como un sólido amarillo pegajoso que fue subsecuentemente sometido a azeotropía con tolueno. El diácido fue calentado limpio bajo alto vacío (<5 mm Hg) a 190 °C por 1.5 horas para efectuar la descarboxilación a una mezcla de monoácidos cis- y trans-, usado sin purificación posterior (13.5 g, 92%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.26 (m, 10H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (p, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.38-2.24 (m, 4H).

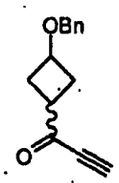
Etapa 3. cis- y trans-3-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida



Una mezcla de 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxílico ácido (2.50 g, 12.1 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloruro (1.18 g, 12.1 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (5.9 g, 13 mmol) (Advanced ChemTech) y trietilamina (3.7 mL, 27 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La solución fue lavada entonces dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y concentró. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 20-50% acetato de etilo en hexano proporcionó el producto como una mezcla de isómeros cis y trans (1.7 g, 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): □ 7.35-7.24 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (br s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (br s, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 4H).

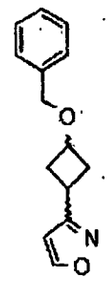
Etapa 4. cis- y trans-1-[3-(benciloxi)ciclobutil]prop-2-yn-1-ona



A una solución de 3-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (1.7 g, 6.8 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78 °C se adicionó 0.5 M de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (14.3 mL, 7.15 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura del ambiente por un periodo de 1 hora. La reacción fue congelada mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y el producto fue extraído con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para obtener el producto usado sin purificación posterior en la etapa 5.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.21 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H).

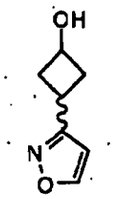
Etapa 5. cis-3-[3-(benciloxi)ciclobutil]isoxazol y trans-3-[3-(benciloxi)ciclobutil]isoxazol



A una solución de 1-[3-(benciloxi)ciclobutil]prop-2-yn-1-ona (según preparación en la etapa 4) en etanol (40 mL) se adicionó hidroxilamina hidrocloruro (0.54 g, 7.7 mmol) seguido por carbonato de sodio (1.48 g, 14.0 mmol). La reacción fue agitada por 16 horas. La reacción fue calentada entonces a reflujo por 4 horas y enfriada. A la mezcla de reacción se adicionó agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 15-50% acetato de etilo en hexano produjo el producto como una mezcla de isómeros cis y trans (520 mg, 33% a lo largo de las dos etapas).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.36-7.26 (m, 10H), 6.30 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.75-2.14 (m, 8H).

Etapa 6. cis- y trans-3-isoxazol-3-ilciclobutanol

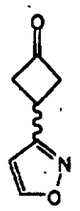


Una mezcla de cis- y trans-3-[3-(benciloxi)ciclobutil]isoxazol (0.520 g, 2.27 mmol) y 20% paladio hidróxido sobre Carbono (0.14 g, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y ácido acético (8 mL) se desgasificó y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (suministrado por un globo) por 3 horas. La mezcla se filtró, neutralizó mediante la adición de NaOH y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio,

se decantaron y concentraron para obtener el producto como una mezcla de isómeros cis y trans (320 mg, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): □ 8.55 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H).

Etapa 7. 3-isoxazol-3-ilciclobutanona



3-Isoxazol-3-ilciclobutanol (0.316 g, 2.27 mmol), como una mezcla de isómeros cis y trans, se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se adicionó peryodinano Dess-Martin (0.96 g, 2.3 mmol). Después de agitar por 2 horas, satd. $NaHCO_3$ solución y salmuera fueron adicionados, y la mezcla fue extraída con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 20-50% acetato de etilo en hexano, condujo al producto (258 mg, 83%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H).

Etapa 8. (3-isoxazol-3-ilciclobutilideno)acetonitrilo



Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 75 mg, 1.88 mmol) se adicionó de una vez a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0.33 mL, 2.1 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL). Después de agitar por 5 minutos, se adicionó una solución de 3-isoxazol-3-ilciclobutanona (258 mg, 1.88 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Después de 2 horas de tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera y las capas separadas. La capa acuosa fue extraída con dos porciones adicionales de acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. El residuo fue entonces sometido a azeotropía con tolueno y el producto fue usado sin purificación

posterior en la etapa 9.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.27 (p, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 4H).

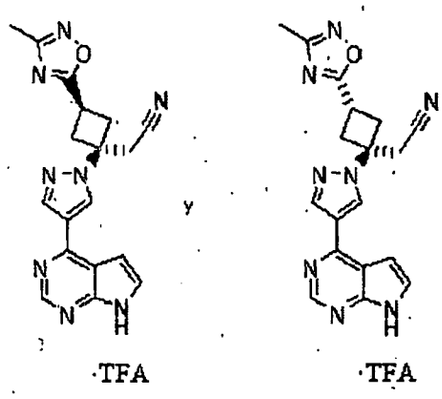
Etapa 9. cis-3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo y trans-3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

A una solución de (3-isoxazol-3-ilciclobutilideno)acetonitrilo (según preparación en la etapa 8) en acetonitrilo (8 mL) se adicionó 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.59 g, 1.9 mmol) seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (280 µL, 1.9 mmol). La reacción fue agitada por 72 horas. El acetonitrilo fue removido en *vacuo*. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 50-100% acetato de etilo en hexano, condujo a una mezcla de isómeros cis y trans. La mezcla fue agitada con 20% TFA/DCM (8 mL/32 mL) por 3 horas, y los excesos de solventes fueron removidos en *vacuo*. El residuo fue agitado con etilenediamina (2 mL) en MeOH (40 mL) por 16 horas. Los solventes fueron removidos otra vez en vacuo. La mezcla fue purificada por la modadlidad preparativa de HPLC/MS (XBridge Columna C18, fases móviles 20.5-25.5 % de MeCN/H_2O que contiene 0.1% NH_4OH). El pico 1, cis-3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (185 mg, 28%), El pico 2, trans-3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (85 mg, 13%).

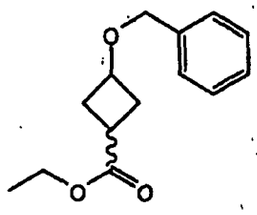
El pico 1, (cis-): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.13 (br s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.85 (p, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 346.1.

El pico 2, (trans-): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12.14 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.71 (p, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 346.1.

Ejemplo 41. {cis-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal de trifluoroacetato y {trans-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



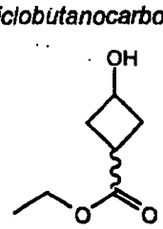
Etapa 1. cis- y trans-etilo 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxilato



A una solución de ácido 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxílico (5.00 g, 24.2 mmol) (según preparación as en el Ejemplo 6, Etapa 2) en etanol (60 mL) se adicionó 0.08 mL c.H_2SO_4. La mezcla fue calentada a reflujo suave por 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente fue evaporado en *vacuo*. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 0-20% acetato de etilo en hexano produjo el producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans (3.91 g, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 10H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (p, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.26 (t, 3H), 1.25 (t, 3H).

Etapa 2. cis- y trans-etilo 3-hidroxiciclobutanocarboxilato

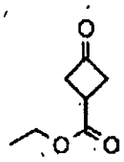


A una solución de cis- y trans-etilo 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxilato (3.91 g, 16.7 mmol) en etanol (40 mL) se adicionó paladio (10% sobre Carbon, tipo Degussa

húmedo) (270 mg, 0.25 mmol). La mezcla fue desgasificada y agitada bajo 50 psi de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente se removió en vacuo para obtener el producto como una mezcla de isómeros cis y trans usado sin purificación posterior (2.40 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.60-4.52 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 5H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.25 (t, 3H) 1.25 (t, 3H).

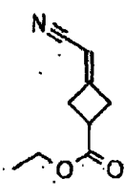
Etapa 3. etilo 3-oxociclobutanocarboxilato



A cloruro de metileno (100 mL) a -78 °C se adicionó cloruro de oxalilo (1.79 mL, 21.2 mmol), seguido por dimetil sulfóxido (2.51 mL, 35.3 mmol). Después de 30 minutos, se adicionó cis- y trans-etilo 3-hidroxiciclobutanocarboxilato (2.68 g, 17.6 mol) en cloruro de metileno (46 mL). La mezcla fue agitada por 30 minutos a -78 °C. Se adicionó trietilamina (9.84 mL, 70.6 mmol). La mezcla se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente por 2 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada secuencialmente con 1N HCl, agua, bicarbonato de sodio saturado en solución, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y concentró. El producto (2.36 g, 94%) fue usado sin purificación posterior.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (q, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 3H), 1.29 (t, 3H).

Etapa 4. etilo 3-(cianometilen)ciclobutanocarboxilato

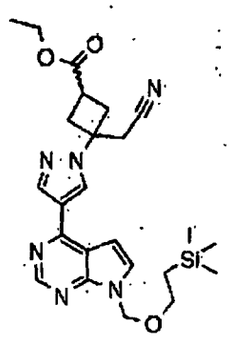


A una suspensión de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.730 g, 18.3 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0 °C se adicionó cianometilfosfonato de dietilo (3.22 mL, 19.9 mmol), gota a gota. El baño de enfriamiento fue removido y se

dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 45 minutos. La solución se reenfrió hasta 0 °C y una solución de etilo 3-oxociclobutanocarboxilato (2.36 g, 16.6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se introdujo gota a gota. Después de agitar por 2 horas, agua y éter etílico fueron adicionados a la reacción. Las capas fueron separadas y la porción acuosa fue extraída con dos porciones adicionales de éter. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. El residuo fue sometido a azeotropía una vez con tolueno para obtener el producto, usado sin purificación posterior en la etapa 5.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.23-5.20 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.25-3.02 (m, 5H), 1.28 (t, 3H).

Etapa 5. etilo 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarboxilato



A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5.23 g, 16.6 mmol) y etilo 3-(cianometilen)ciclobutanocarboxilato (según preparación en la etapa 4) en acetonitrilo (40 mL) se adicionó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2.48 mL, 16.6 mmol). La mezcla fue agitada por 136 horas a temperatura ambiente. El solvente fue removido en *vacuo*. La cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 50-90% acetato de etilo en hexano proporcionó el producto como una mezcla de isómeros cis y trans (4.53 g, 52% a lo largo de las dos etapas).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 4H), 4.17 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.54 (t, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.28-2.80 (m, 10H), 3.19 (s, 2H),

1.26 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.92 (t, 4H), -0.06 (s, 18H); LCMS $(M+H)^+$: 481.1.

Etapa 6. {cis-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidn-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal de trifluoroacetato y {trans-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidn-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal de trifluoroacetato

A una solución de cis- y trans-etilo 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarboxilato (2.25 g, 3.98 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL) y agua (18 mL) se adicionó una solución de hidróxido de litio (0.48 g, 20 mmol) en una pequeña cantidad de agua. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó HCl c. para alcanzar un pH de 5. El producto fue extraído con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron para obtener el producto como una mezcla de isómeros cis y trans, que fue usado sin purificación posterior. LCMS $(M+H)^+$: 453.1.

A una mezcla de 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarboxílico ácido preparado más arriba (50.0 mg, 0.11 mmol), 1-Hidroxibenzotriazol (3.0 mg, 0.022 mmol), y N-hidroxietanimidamida (preparado de acuerdo con el procedimiento encontrado en J. Org. Chem., 2003, 68(19), pp. 7316-7321) (8.2 mg, 0.11 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y N,N-diisopropiletilamina (96 µL, 0.55 mmol) se adicionó O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (42 mg, 0.110 mmol) (Advanced ChemTech) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Cantidades subestequiométricas adicionales de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato y N-hidroxietanimidamida fueron adicionadas y la reacción fue continuada por un periodo adicional de 24 horas. La reacción fue entonces calentada a 110 °C por 1 hora para completar la ciclización. A la reacción se adicionó bicarbonato de sodio saturado en solución y el producto fue extraído con cuatro porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. El producto crudo mixture se agitó en DCM que contenía 20% TFA, por 2 horas, y los solventes fueron removidos en *vácuo*. El residuo fue disuelto en 1.5 mL de metanol y 0.3 mL etilenediamina y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción fue purificada por la modadlidad preparativa de HPLC/MS (SunFire Columna C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN que contiene 0.1% TFA), que resolvió los isómeros cis- (6 mg, 10%) y trans- (5 mg, 8%) y condujo a cada producto como la sal

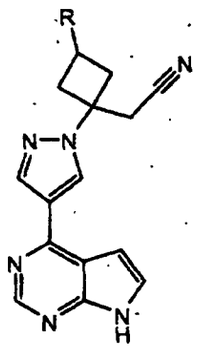
del ácido trifluoroacético.

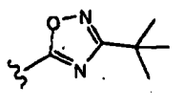
Isomer cis: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.39 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 361.1.

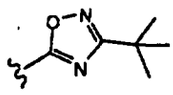
Isómero trans: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12.36 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 361.0.

Oxadiazoles adicionales fueron preparados de acuerdo con el Ejemplo 41, usando diferentes amidoximas (preparadas de acuerdo con el procedimiento encontrado en J. Org. Chem. 2003, 68(19), pp. 7316-7321) en la etapa 6, y se encuentran en la Tabla 2.

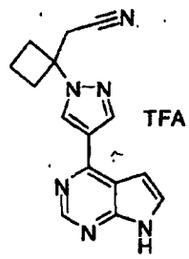
Tabla 2



Ej. No.	-R	Nombre	MS $(M+H)^+$	^{1}H NMR (δ)	Método de Preparación
42a	(cis-) 	{cis-3-(3-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal de trifluoroacetato	403.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.61 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.06 (p, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).	Ej. # 41

42b	(trans-) 	{trans-3-(3-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo sal de trifluoroacetato	403.1	(300 MHz, d_6-dmso): 12.54 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 3.96 (p, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).	Ej. # 41

Ejemplo 43. 1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo sal del ácido trifluoroacético



Etapa 1. ciclobutilidenoacetonitrilo.

A una solución de 1.0000 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (19.2 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (3.26 mL, 0.0202 mol) en tetrahidrofurano (24.52 mL, 0.3023 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de ciclobutanona (1.37 mL, 0.0183 mol) en tetrahidrofurano (4.90 mL, 0.0605 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa (1.30 g, 76.25%).

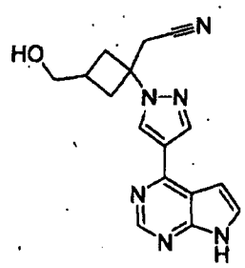
Etapa 2. 1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.030 g, 0.000095 mol) en acetonitrilo (0.60 mL, 0.011 mol) se adicionó ciclobutilidenoacetonitrilo (0.0177 g, 0.000190 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.0142 mL, 0.0000951 mol). La mezcla resultante fue

agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto de adición de Micheal deseado. LCMS (M+H) 409.1.

El residuo crudo hecho más arriba se disolvió en 0.2 mL de diclorometano y se trató con 0.4 mL de TFA a temperatura ambiente por 30 min. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se trató con 50 µL de etilenediamina en 1 mL de metanol a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla resultante fue purificada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.1% TFA) para dar el producto del título como sal de TFA, LCMS calculada para $C_{15}H_{15}N_6(M+H)^+$: 279.1; Encontrado: 279.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.68(1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.78 (1H, m), 7.25 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.93 (1H, m) ppm.

Ejemplo 44. cis- y trans-3-(hidroximetil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.



Etapa 1. diisopropil 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato.

Diisopropilo malonato (72 g, 0.38 mol) se adicionó gota a gota, bajo nitrógeno, a una suspensión agitada de hidruro de sodio (17 g, 0.42 mol) en N,N-dimetilformamida seca (140 mL, 1.8 mol) a una rata tal que la temperatura fue mantenida más abajo 70 °C. Al cesar la liberación de hidrógeno, 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (50 g, 0.2 mol) se adicionó en una porción y la mezcla se calentó a 140 °C por 48 h. La mezcla enfriada se vertió sobre solución saturada de cloruro de amonio (300 mL), fue extraída con hexano. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio sat., salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se destiló bajo vacío (bomba de aceite) para producir el compuesto de ciclobutano deseado (31 g, 56.32%). p.e. 92-94°C/0.01mm). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.02 (2H, sept., J = 6.4 Hz), 3.12 (6H, s), 2.66 (4H, s), 1.11 (12H, d, J = 6.4 Hz) ppm.

Etapa 2. ácido 3-oxociclobutanocarboxílico.

Diisopropil 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato (31 g, 0.11 mol) se calentó con 78 mL de 20% HCl a reflujo por 60 h. Después de enfriar, la solución se extrajo en continuo con éter por 18 h. El éter fue removido a una presión reducida, dejando un aceite amarillo, el cual cristalizó en reposo para dar el ácido del título (10.4 g, 84.78%).

Etapa 3. 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo.

Una solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (7.17 g, 0.0347 mol) en cloruro de metileno (8 mL, 0.1 mol) se adicionó gota a gota a una mezcla agitada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (3.6 g, 0.032 mol), metanol (2.6 mL, 0.063 mol) y 4-dimetilaminopiridina (3.08 g, 0.0252 mol) en cloruro de metileno (20 mL, 0.2 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 h, y entonces se filtró a través de Celite. El filtrado fue lavado con 0.5 M HCl y bicarbonato de sodio sat., secado y concentrado hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% EtOAc en hexano, para dar el éster deseado (3.26 g, 80.64%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.78 (s, 3H), 3.43~3.20 (5H, m) ppm.

Etapa 4. metilo 3-(cianometilen)ciclobutanocarboxilato.

A una solución de 1.0000 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (26.7 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4.53 mL, 0.0280 mol) en tetrahidrofurano (50 mL, 0.6 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió a 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (3.26 g, 0.0254 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0.3 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% EtOAc en hexano, para dar el producto deseado (3.12 g, 81.12%). LCMS calculada para $C_8H_{10}NO_2(M+H)^+$: 152.1; Encontrado: 152.3.

Etapa 5. 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarboxilato de metilo.

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2.01 g, 0.00637 mol) en acetonitrilo (4.0E1 mL, 0.77 mol) se adicionó 3-(cianometilen)ciclobutanocarboxilato de metilo (1.93 g, 0.0127 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.953 mL, 0.00637 mol). La mezcla resultante fue agitada a 50 °C durante la noche. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo

se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexano, para dar el producto de adición de Micheal deseado como una mezcla de isómeros cis y trans (2.12 g, 71.3%). LCMS calculada para $C_{23}H_{31}N_6O_3Si(M+H)^+$: 467.2; Encontrado: 467.4.

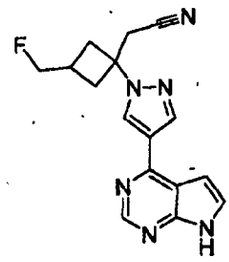
Etapa 6. 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

A una mezcla de metilo 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarboxilato (7.0 g, 0.015 mol) en tetrahidrofurano (100 mL, 1 mol) se adicionó tetrahidroborato de litio (0.327 g, 0.0150 mol) a 0 °C. La reacción fue calentada entonces a 50 °C por 3 h. A la reacción se adicionó 60 mL de metanol. La mezcla resultante se calentó a 50 °C por otros 15 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo se trató con HCl 1 N, y entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% EtOAc, para dar el producto deseado como mezcla cis- y trans- (5.85 g, 88.91%). LCMS calculada para $C_{22}H_{31}N_6O_2Si(M+H)^+$: 439.2; Encontrado: 439.4.

Etapa 7. 3-(hidroximetil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

A 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.030 g, 0.000068 mol) se adicionó 1.5 mL de TFA. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. La mezcla cruda se disolvió en 1 mL de metanol y se trató con 60 µL de etilenediamina a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla resultante fue purificada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar los productos deseados como bases libres. Tiempo de retención del primer pico 0.766 min, LCMS calculada para $C_{16}H_{17}N_6O(M+H)^+$: 309.1; Encontrado: 309.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11(1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6), 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.69 (1H, br s), 3.47 (2H, s), 3.41 (2H, br s), 2.53 (2H, m), 2.37 (2H, m) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.805 min, LCMS calculada para $C_{16}H_{17}N_6O(M+H)^+$: 309.1; Encontrado: 309.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.11(1H, br s), 8.80 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.78 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 3.47 (2H, br t, J = 5.2 Hz), 3.36 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.29 (2H, m) ppm.

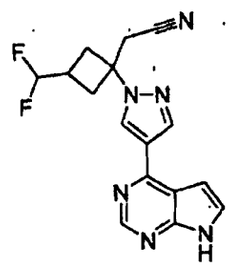
Ejemplo 45. cis- y trans-3-(fluorometil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.



A una mezcla de 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.050 g, 0.00011 mol) en cloruro de metileno (3.10 mL, 0.0483 mol) en una botella plástica se adicionó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (63.0 µL, 0.000342 mol) seguido por etanol (1 µL, 0.00002 mol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se evaporó hasta sequedad para dar el producto fluorado. LCMS (M+H) 441.1.

Al residuo de más arriba se adicionó 3 mL de TFA. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. La mezcla cruda se disolvió en 1 mL de metanol y se trató con 60 µL de etilenediamina a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla resultante fue purificada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseados como bases libres. Tiempo de retención del primer pico 0.973 min en la modalidad analítica de LCMS [Columna Waters SunFire HPLC (C18, 2.1x50 mm, 5 µM), volumen de inyección 2 µL, rata de flujo 3 mL/min, gradiente de 2 a 80% B en 3 minutos (A = agua con 0.025% TFA; B = acetonitrilo)], LCMS calculada para $C_{16}H_{16}FN_6(M+H)^+$: 311.1; Encontrado: 311.3. Tiempo de retención del segundo pico 1.006 min en la modalidad analítica de LCMS, LCMS calculada para $C_{16}H_{16}FN_6(M+H)^+$: 311.1; Encontrado: 311.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.53 (2H, dd, J = 5.5 y 47.5 Hz), 3.38 (2H, s), 2.97 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.39 (2H, m) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ -221.84 (td, J = 47.5 y 21.0 Hz) ppm.

Ejemplo 46. cis- y trans-3-(difluorometil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.



Etapa 1. 3-formil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

Dimetil sulfóxido (0.194 mL, 0.00274 mol) se adicionó a una solución de cloruro de oxalilo (0.145 mL, 0.00171 mol) en cloruro de metileno (6.384 mL, 0.09959 mol) a -78 °C. Después de 10 min, se adicionó 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.500 g, 0.00114 mol) en cloruro de metileno (12.77 mL, 0.1992 mol) y la mezcla resultante fue agitada a -78 °C por 30 min. Se añadió entonces trietilamina (0.794 mL, 0.00570 mol) y la mezcla fue agitada por 5 h dejando que la temperatura se elevara gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexano, para dar el aldehído deseado (430 mg, 86%). LCMS calculada para $C_{22}H_{29}N_6O_2Si(M+H)^+$: 437.2; Encontrado: 437.4.

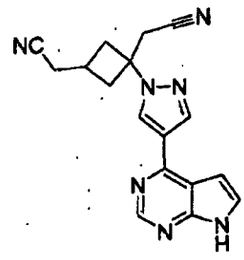
Etapa 2. 3-(difluorometil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

A una mezcla de 3-formil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.285 g, 0.000653 mol) en cloruro de metileno (6 mL, 0.09 mol) en una botella plástica se adicionó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (0.481 mL, 0.00261 mol) seguido por etanol (8 µL, 0.0001 mol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se evaporó hasta sequedad. LCMS (M+H) 459.4.

Al residuo hecho más arriba se adicionó 3 mL de TFA. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. La mezcla cruda se disolvió en 3 mL de metanol y se trató con etilenediamina (0.22 mL, 0.0033 mol) a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla resultante fue purificada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar los productos deseados como bases libres. Tiempo de retención del primer pico 0.935 min, LCMS calculada para $C_{18}H_{15}F_2N_6(M+H)^+$:

329.1; Encontrado: 329.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.20 (1H, td, J = 57.0 y 4.0 Hz), 3.57 (2H, s), 2.98 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.52 (2H, m) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.974 min, LCMS calculada para $C_{16}H_{15}F_2N_6(M+H)^+$: 329.1; Encontrado: 329.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.78 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.25 (1H, td, J = 57.0 y 4.5 Hz), 3.41 (2H, s), 3.01 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.56 (2H, m) ppm.

Ejemplo 47. cis- y trans-2,2'-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3-diil]diacetonitrilo.



Etapa 1. Metanosulfonato de 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilmetilo.

A una mezcla de 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.122 g, 0.000278 mol) en cloruro de metileno (2 mL, 0.04 mol) se adicionó trietilamina (0.0775 mL, 0.000556 mol) seguido por cloruro de etanosulfonilo (0.0478 g, 0.000417 mol) a 0 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, se congeló con agua, fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa (138 mg, 96.02%). LCMS calculada para $C_{23}H_{33}N_6O_4SSi(M+H)^+$: 517.2; Encontrado: 517.4.

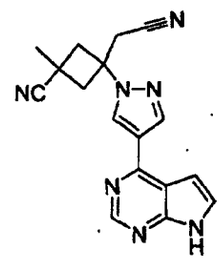
Etapa 2. 2,2'-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3-diil]diacetonitrilo.

Una mezcla de 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilmetilo metanosulfonato (0.138 g, 0.000267 mol) y cianuro de potasio (0.0870 g, 0.00134 mol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL, 0.013 mol) se calentó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y entonces se

evaporaron hasta sequedad. LCMS (M+H) 448.4.

El producto crudo hecho más arriba se trató con 1 mL de TFA a temperatura ambiente por 30 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se trató con 0.1 mL de etilenediamina en 1 mL de MeOH a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se aplicó sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar dos isómeros en una relación de 3:2. Tiempo de retención del primer pico 0.869 min, LCMS calculada para $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Encontrado 318.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.72 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.52 (2H, s), 2.79 (2H, br s), 2.68 (1H, m), 2.61 (2H, br s), 2.60 (2H, br s) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.919 min, LCMS calculada para $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Encontrado 318.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.09(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.40 (2H, s), 3.07 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.70 (1H, m), 2.34 (2H, m) ppm.

Ejemplo 48. cis- y trans-3-(cianometil)-1-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo.



Etapa 1. 1-metil-3-metilenociclobutanocarbonitrilo

A una mezcla de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (5.00 g, 0.0537 mol) (de Bepharm Ltd., China) en tetrahidrofurano (200 mL, 2 mol) se adicionó 2.00 M de litio diisopropilamida en tetrahidrofurano (32.2 mL) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C por 30 min, se adicionó yoduro de metilo (4.18 mL, 0.0671 mol). La reacción fue agitada a -78 °C por 30 min, y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se congeló con cloruro de amonio, y fue entonces extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas, y evaporadas hasta sequedad. El residuo crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. 1-metil-3-oxociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de agua (60 mL, 3 mol) y 1,4-dioxano (200 mL, 2 mol), 1-metil-3-metileneciclobutanocarbonitrilo (5.75 g, 0.0537 mol), y 0.2 M de tetraóxido de osmio en agua (1 mL) se agitó por 5 min, durante lo cual la mezcla se hizo de color marrón. Mientras que la temperatura fue mantenida a temperatura ambiente, se adicionó peryodato de sodio (24.1 g, 0.113 mol) en porciones a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla fue agitada durante la noche. La mezcla fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$. Después de remover el solventes, el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa (5.50 g, 93.92%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.74 (2H, m), 3.16 (2H, m), 1.75 (3H, s) ppm.

Etapa 3. 3-(cianometilen)-1-metilciclobutanocarbonitrilo.

A una solución de 1.0 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (52.9 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (8.98 mL, 0.0555 mol) en tetrahidrofurano (90 mL, 1 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió a 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 1-metil-3-oxociclobutanocarbonitrilo (5.50 g, 0.0504 mol) en tetrahidrofurano (40 mL, 0.6 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 60% EtOAc en hexano, para dar el producto deseado (3.12 g, 46.84%). LCMS calculada para $C_8H_9N_2(M+H)^+$:133.1; Encontrado: 133.1.

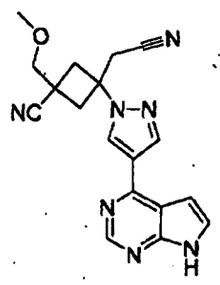
Etapa 4. 3-(cianometil)-1-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo.

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.030 g, 0.000095 mol) en acetonitrilo (0.5 mL, 0.01 mol) se adicionó 3-(cianometilen)-1-metilciclobutanocarbonitrilo (0.0126 g, 0.0000951 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.0142 mL, 0.0000951 mol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se evaporó hasta sequedad. LCMS (M+H) 448.4.

La mezcla cruda se trató con 1 mL de TFA (ácido trifluoroacético) a temperatura ambiente por 1 h, y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue agitado con 0.050 mL de etilenediamina en 1 mL de metanol a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue aplicada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18,

eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseados como bases libres. Tiempo de retención del primer pico 0.916 min, LCMS calculado para $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Encontrado 318.4.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.93 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.48 (2H, dd, J = 2.0 y 12.5 Hz), 3.45 (2H, s), 2.74 (2H, dd, J = 2.0 y 12.5 Hz), 1.62 (3H, s) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.988 min, LCMS calculada para $C_{17}H_{16}N_7(M+H)^+$: 318.1; Encontrado 318.4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.52 (2H, s), 3.12 (4H, m), 1.45 (3H, s) ppm.

Ejemplo 49. cis- y trans-3-(cianometil)-1-(metoximetil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo.



Etapa 1. 1-(metoximetil)-3-metilenecíclobutanocarbonitrilo

A una mezcla de 3-metilenecíclobutanocarbonitrilo (1.00 g, 0.0107 mol) en tetrahidrofurano (40 mL, 0.5 mol) se adicionó 2.00 M de litio diisopropilamida en tetrahidrofurano (6.44 mL) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C por 30 min, a la mezcla resultante se adicionó clorometilo éter etílico (1.02 mL, 0.0134 mol). La reacción fue agitada a -78 °C por 30 min, y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se congeló con cloruro de amonio, y fue entonces extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas, y evaporadas hasta sequedad. El residuo crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. 1-(metoximetil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de agua (2 mL, 0.1 mol) y 1,4-dioxano (7 mL, 0.08 mol), 1-(metoximetil)-3-metilenecíclobutanocarbonitrilo (0.294 g, 0.00214 mol), y 0.2 M de tetraóxido de osmio en agua (0.04 mL) se agitó por 5 min, tiempo durante el cual la

mezcla se hizo de color marrón. Mientras que la temperatura fue mantenida a temperatura ambiente, peryodato de sodio (0.963 g, 0.00450 mol) se adicionó en porciones a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla fue agitada durante la noche. La mezcla fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$. Después de remoción de los solventes, el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa (298 mg, 99.92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.70 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, m), 3.38 (2H, m) ppm.

Etapa 3. 3-(cianometilen)-1-(metoximetil)ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 1.0000 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (2.25 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0.381 mL, 0.00236 mol) en tetrahidrofurano (4 mL, 0.05 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 1-(metoximetil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (0.298 g, 0.00214 mol) en tetrahidrofurano (2 mL, 0.02 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_9H_{11}N_2O(M+H)^+$:163.1; Encontrado: 163.1.

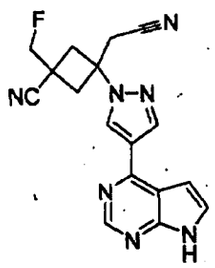
Etapa 4. 3-(cianometil)-1-(metoximetil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo.

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.256 g, 0.000812 mol) en acetonitrilo (5 mL, 0.1 mol) se adicionó 3-(cianometilen)-1-(metoximetil)ciclobutanocarbonitrilo (0.166 g, 0.00102 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.153 mL, 0.00102 mol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y evaporada hasta sequedad. LCMS (M+H) 478.4.

La mezcla cruda de más arriba se trató con 1 mL de TFA a temperatura ambiente por 1 h, y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo fue agitado con 0.050 mL de etilenediamina en 1 mL de metanol a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue aplicada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseado como base libre. Tiempo de retención del primer pico 0.969 min, LCMS calculada para $C_{18}H_{18}N_7O(M+H)^+$: m/z = 348.2; Encontrado: 348.4. Tiempo de retención del segundo pico 0.986 min, LCMS calculada para $C_{18}H_{18}N_7O(M+H)^+$: 348.2;

Encontrado: 348.4.

Ejemplo 50. cis- y trans-3-(cianometil)-1-(fluorometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo



Etapa 1. 1-(hidroximetil)-3-metileneciclobutanocarbonitrilo.

A una mezcla de 1-(metoximetil)-3-metileneciclobutanocarbonitrilo (1.40 g, 0.0102 mol) en cloruro de metileno (30 mL, 0.4 mol) se adicionó 1.0 M de tribromuro de bromo en cloruro de metileno (12.8 mL) a -78 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h, se congeló con bicarbonato de sodio ac., y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad para dar el producto deseado (1.26 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.81 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.10 (2H, m), 2.59 (2H, m) ppm.

Etapa 2. 1-(fluorometil)-3-metileneciclobutanocarbonitrilo

A una mezcla de 1-(hidroximetil)-3-metileneciclobutanocarbonitrilo (0.252 g, 0.00205 mol) en cloruro de metileno (20 mL, 0.3 mol) en una botella plástica se adicionó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (1.13 mL, 0.00614 mol) seguido por etanol (20 µL, 0.0004 mol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se congeló con bicarbonato de sodio ac., y se extrajo con diclorometano. Los extractos fueron combinados y lavados con agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. 1-(fluorometil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de agua (2 mL, 0.1 mol) y 1,4-dioxano (6 mL, 0.08 mol), 1-(fluorometil)-3-metileneciclobutanocarbonitrilo (0.256 g, 0.00204 mol), y 0.2 M de tetraóxido de osmio en agua (0.04 mL) se agitó por 5 min, tiempo durante el cual la mezcla se hizo de color marrón. Mientras que la temperatura fue mantenida a temperatura ambiente, peryodato de sodio (0.919 g, 0.00430 mol) se adicionó en

porciones a lo largo de un periodo de 30 min.La mezcla fue agitada durante la noche. La mezcla fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de remoción de los solventes, el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. 3-(cianometilen)-1-(fluorometil)ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 1.0 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (2.15 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0.364 mL, 0.00225 mol) en tetrahidrofurano (4 mL, 0.04 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 1-(fluorometil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (0.260 g, 0.00204 mol) en tetrahidrofurano (2 mL, 0.02 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua entonces salmuera, secadas, y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa.

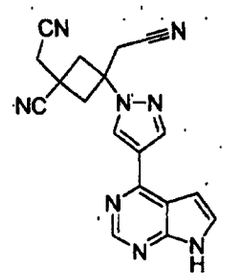
Etapa 5. 3-(cianometil)-1-(fluorometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.256 g, 0.000812 mol) en acetonitrilo (5 mL, 0.1 mol) se adicionó 3-(cianometilen)-1-(fluorometil)ciclobutanocarbonitrilo (0.153 g, 0.00102 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.153 mL, 0.00102 mol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, evaporada hasta sequedad. LCMS (M+H) 465.4.

La mezcla cruda se trató con 1 mL de TFA a temperatura ambiente por 1 h, y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue agitado con 0.050 mL de etilenediamina en 1 mL de metanol a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue aplicada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseado como base libre. Tiempo de retención del primer pico 0.939 min, LCMS calculada para $C_{17}H_{15}FN_7(M+H)^+$: 336.1; Encontrado: 336.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08(1H, br s), 8.97 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.81 (2H, d, J = 46.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.44 (2H, m), 2.90 (2H, m) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.978 min, LCMS calculada para $C_{17}H_{15}FN_7(M+H)^+$: 336.1; Encontrado: 336.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

12.08(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.58 (2H, d, J = 46.4 Hz), 3.58 (2H, s), 3.26 (2H, m), 3.09 (2H, m) ppm.

Ejemplo 51. cis- y trans-1,3-bis(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo



Etapa 1. (1-ciano-3-metilenociclobutil)metilo metanosulfonato.

A una mezcla de 1-(hidroximetil)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (0.756 g, 0.00614 mol) en cloruro de metileno (20 mL, 0.3 mol) se adicionó trietilamina (1.28 mL, 0.00921 mol) seguido por cloruro de etanosulfonilo (0.594 mL, 0.00767 mol) a 0 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h, se congeló con agua, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. 1-(cianometil)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de (1-ciano-3-metilenociclobutil)metilo metanosulfonato (0.41 g, 0.0020 mol) y cianuro de potasio (0.66 g, 0.010 mol) en N,N-dimetilformamida (5 mL, 0.06 mol) se calentó a 65 °C durante la noche. Después de diluir con agua, la mezcla resultante fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. 1-(cianometil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de agua (2 mL, 0.1 mol) y 1,4-dioxano (6 mL, 0.08 mol), 1-(cianometil)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (0.270 g, 0.00204 mol), y 0.2 M de tetraóxido de osmio en agua (0.04 mL) se agitó por 5 min, tiempo durante el cual la mezcla se hizo de color marrón. Mientras que la temperatura fue mantenida a temperatura ambiente, se adicionó peryodato de sodio (0.919 g, 0.00430 mol) en porciones a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla fue agitada durante la noche.

La mezcla fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$. Después de remoción de los solventes, el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa4. 1-(cianometil)-3-(cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo.

A una solución de 1.0 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (2.15 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0.364 mL, 0.00225 mol) en tetrahidrofurano (4 mL, 0.04 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 1-(cianometil)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (0.274 g, 0.00204 mol) en tetrahidrofurano (2 mL, 0.02 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, y entonces secadas y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa.

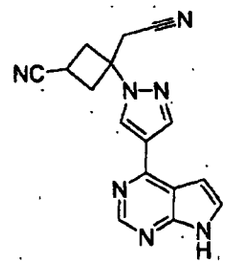
Etapa 5. 1,3-bis(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.256 g, 0.000812 mol) en acetonitrilo (5 mL, 0.1 mol) se adicionó 1-(cianometil)-3-(cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo (0.161 g, 0.00102 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.153 mL, 0.00102 mol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, evaporado hasta sequedad. LCMS (M+H) 473.4.

La mezcla cruda se trató con 1 mL de TFA a temperatura ambiente por 1 h, y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo fué agitado con 0.050 mL de etilenediamina en 1 mL de metanol a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue aplicada sobre RP-HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseado como base libre. Tiempo de retención del primer pico 0.883 min, LCMS calculada para $C_{18}H_{15}N_8(M+H)^+$: 343.1; Encontrado: 343.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.12(1H, br s), 8.98 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.56 (2H, d, J = 13.2), 3.46 (2H, s), 3.42 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 13.2 Hz) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.897 min, LCMS calculada para $C_{18}H_{15}N_8(M+H)^+$: 343.1; Encontrado: 343.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.08(1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.07 (1H,

m), 3.38 (2H, s), 3.27 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (2H, m) ppm.

Ejemplo 52. cis y trans-3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo



Etapa 1. 3-oxociclobutanocarbonitrilo.

Una mezcla de agua (40 mL, 2 mol) y 1,4-dioxano (100 mL, 1 mol), 3-metileneciclobutanocarbonitrilo (3.30 g, 0.0354 mol) (comercialmente disponible en Bepharma Ltd., China), y 0.2 M de tetraóxido de osmio en agua (0.7 mL) se agitó por 5 min, tiempo durante el cual la mezcla se hizo de color marrón. Mientras que la temperatura fue mantenida a temperatura ambiente, se adicionó peryodato de sodio (15.9 g, 0.0744 mol) en porciones a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla fue agitada por 1.5 h más, y entonces fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentraron para dar un sólido(2.04 g, 60.54%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.58 (4H, m), 3.25 (1H, m) ppm.

Etapa 2. 3-(cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 1 M de tert-butóxido de potasio en THF (67.4 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (11.4 mL, 0.0706 mol) en tetrahidrofurano (100 mL, 1 mol). La mezcla de reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y enfriada a 0 °C de nuevo. A la mezcla resultante se adicionó una solución de 3-oxociclobutanocarbonitrilo (6.10 g, 0.0641 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0.2 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Después de congelar con agua, la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y se concentraron. El residuo fue purificado por columna instantánea de gel de sílice, eluyendo con 0-10% MeOH/diclorometano para dar el producto del título (5.40 g, 71.26%). LCMS (M+Na) 141.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.14 (3H, m) ppm.

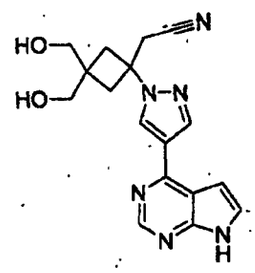
Etapa 3. 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

3-(Cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo (120 mg, 0.0010 mol) se combinó con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.1 g, 0.0003 mol) en acetonitrilo (2 mL, 0.04 mol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6 □L, 0.00004 mol) bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante el fin de semana. Después de evaporación hasta sequedad, la mezcla cruda se purificó por columna instantánea, eluyendo con 0 a 10% MeOH en diclorometano, para dar el producto deseado. LCMS (M+H) 434.4.

Etapa 4. 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo.

Un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto de barra de agitación, condensador y entrada de nitrógeno, fue cargado con acetonitrilo (16.3 mL, 0.311 mol), agua (1.4 mL, 0.078 mol) y 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo (1.00 g, 0.00231 mol). La solución fue homogénea después de añadir tetrafluoroborato de litio (2.21 g, 0.0231 mol), la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche, y entonces se cargó con solución 7.2 M de hidróxido de amonio en agua (1.2 mL) en porciones a lo largo de un periodo de 5 minutos a temperatura ambiente para ajustar el pH a 9-10. La reacción fue agitada por 2 h a temperatura ambiente. El sólido fue removido por filtración y el filtrado fue diluido con acetonitrilo, agua, y MeOH. LA mezcla resultante fue purificada en Waters XBridge HPLC columna (C18, 30x100 mm, 5 μM), con volumen de inyección 5 mL (~50 mg/inyección) y rata de flujo de 60 mL/min, a gradiente 10-28% B en 12 minutos (A = agua con 0.15% NH_4OH; B = acetonitrilo con 0.15% NH_4OH), para dar el producto deseado como base libre. Tiempo de retención del primer pico 0.826 min en columna Waters SunFire HPLC (C18, 2.1x50 mm, 5 μM) con inyección de volumen 2 μL y rata de flujo de 3 mL/min, a un gradiente de 2 a 80% B en 3 minutos (A = agua con 0.025% TFA; B = acetonitrilo). LCMS calculada para $C_{16}H_{14}N_7(M+H)^+$: 304.1; Encontrado 304.3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10(1H, br s), 8.82 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.59 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.86 (2H, m) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 0.864 min en la misma columna SunFire HPLC condición, LCMS calculada para $C_{16}H_{14}N_7(M+H)^+$: 304.1; Encontrado 304.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.50 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.24 (2H, m), 3.00 (2H, m) ppm.

Ejemplo 53. 3,3-bis(hidroximetil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Etapa 1. Diisopropilo 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato.

Una mezcla de diisopropilo 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato (3 g, 0.01 mol) en 20 mL de ácido trifluoroacético-agua (95:5) fue agitada a 0 °C por 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO3, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar el producto crudo (2.4 g) como un aceite amarillo, que fue usado directamente en la siguiente etapa. H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.07 (2H, h, J = 6.8 Hz), 3.54 (4H, s), 1.23 (12H, d, J = 6.8 Hz) ppm.

Etapa 2. Diisopropilo 3-(cianometilen)ciclobutano-1,1-dicarboxilato

A una mezcla de 1.0000 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (17 mL) y THF (10 mL) se adicionó gota a gota, a 0 °C, cianometilfosfonato de dietilo (2.7 mL, 0.017 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y 30 min después se enfrió 0 °C de nuevo. a la mezcla de reacción se adicionó una solución de diisopropilo 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato (2.7 g, 0.011 mol) en THF (10 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción fue congelada con NH4Cl ac. saturado y el solvente orgánico fue reducido. La mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-35% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (2.65 g) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3. 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo

3-(cianometilen)ciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (2.65 g, 0.00999 mol) se combinó con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 0.003 mol) en acetonitrilo (10 mL) y se adicionó 1,8-

diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.5 mL, 0.003 mol) bajo N_2. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción fue concentrada y purificada con Combiflash (gel de sílice, 0-50% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.3 g) como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{29}H_{41}N_6O_5Si(M+H)^+$: 581.3; Encontrado: 581.4.

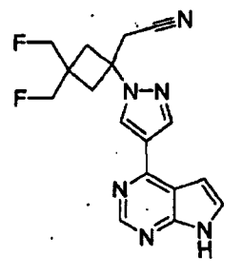
Etapa 4. 3,3-bis(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (0.3 g, 0.5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL, 180 mmol) y tetrahidroborato de litio (0.017 g, 0.77 mmol) se adicionó a 0 °C. La reacción fue entonces calentada a 50 °C por 30 min. A la reacción se adicionó MeOH (10 mL). La reacción se mantuvo a 50 °C por 15 min, y entonces se limpió hasta casi sequedad. El residuo se trató con 1N HCl, y entonces neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, y entonces salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.145 g, 60%) como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{23}H_{33}N_6O_3Si(M+H)^+$: 469.2; Encontrado: 469.4.

Etapa 5. 3,3-bis(hidroximetil)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

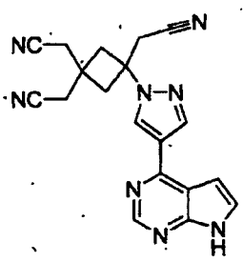
3,3-Bis(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.022 g, 0.000046 mol) se trató con ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min y se evaporaron hasta sequedad. El residuo fue entonces mezclado con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) en MeOH (1 mL) por 2 h. La reacción fue concentrada y purificada sobre. LCMS (XBridge Columna C18, prep., eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseado como base libre. LCMS calculada para $C_{17}H_{19}N_6O_2(M+H)^+$: 339.2; Encontrado: 339.3. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.62 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.36 (2H, s), 2.80 (2H, d, J = 13.8 Hz), 2.54 (2H, d, J = 13.8 Hz) ppm.

Ejemplo 54. 3,3-bis(fluorometil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Una solución de 3,3-bis(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.03 g, 0.00006 mol) en diclorometano (3 mL), contenido en una botella de Teflon equipada con un tubo de entrada de nitrógeno y barra de agitación, se trató con 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (0.06 mL, 0.0004 mol) a temperatura ambiente. Se adicionó etanol (0.003 mL, 0.00006 mol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante fue concentrada y purificada con la modalidad preparativa de LCMS (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto fluorado correspondiente, que se trató con ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo resultante fue mezclado con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se vaporó hasta sequedad y el residuo fue purificado con la modalidad preparativa de LCMS (pH=10) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{17}H_{17}F_2N_2$ $(M+H)^+$: 343.1; Encontrado: 343.4. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.55 (1H, br s), 8.86 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.40 (1H, m), 6.82 (1H, m), 4.54 (2H, d, J = 47.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 47.4 Hz), 3.14 (2H, s), 2.96 (2H, d, J = 13.8 Hz), 2.72 (2H, d, J = 13.8 Hz) ppm.

Ejemplo 55. 2,2',2''-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3,3-triil]triacetonitrilo



Etapa 1. (3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)dimetanol

A 0 °C, a una solución de diisopropilo 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato (3.0 g, 0.010 mol) en THF (20 mL) se adicionó 2.0 M de litio tetrahidroaluminato en tetrahidrofurano (16 mL) lentamente con agitación. La mezcla fue agitada por 2 h, permitiendo el calentamiento hasta temperatura ambiente. A 0 °C, a la reacción se adicionó gota a gota agua (1.2 mL), 15% NaOH en solución (1.2 mL) y agua (3.6 mL) sucesivamente y la mezcla resultante se agitó por 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado fue concentrado para dar el producto deseado (1.64 g, 89%) como un aceite incoloro que fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2. (3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)bis(metilen) dimetanosulfonato

A una mezcla de (3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)dimetanol (1.64 g, 0.00931 mol) y trietilamina (7.8 mL, 0.056 mol) en diclorometano (10 mL) se adicionó cloruro de etanosulfonilo (2.2 mL, 0.028 mol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto mesilato crudo (2.95 g, 95.4%) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38 (4H, s), 3.14 (6H, s), 3.02 (6H, s), 2.10 (4H, s) ppm.

Etapa 3. 2,2'-(3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)diacetonitrilo

A una solución de (3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)bis(metilen) dimetanosulfonato (2.9 g, 0.0087 mol) en DMSO (10 mL) se adicionó cianuro de potasio (1.7 g, 0.026 mol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (6.9 g, 0.026 mol). La reacción fue agitada a 60 °C durante la noche. La reacción fue congelada con agua, fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar el producto crudo (2 g) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.14 (6H, s), 2.78 (4H, s), 2.11 (4H, s) ppm.

Etapa 4. 2,2'-(3-oxociclobutano-1,1-diil)diacetonitrilo

A una mezcla de 2,2'-(3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-diil)diacetonitrilo (2 g, 0.01 mol) en acetona (5 mL) se adicionó ácido p-toluenosulfónico (1 g, 0.006 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se neutralizó con solución saturada aq.de NaHCO3, y fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar el producto crudo como un aceite marrón.

Etapa 5. 2,2',2''-ciclobutano-1,1-diil-3-ilidenotriacetonitrilo

A una solución de 1.0 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (5.1 mL) se adicionó gota a gota a 0 °C clanometilfosfonato de dietilo (0.82 mL, 0.0051 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y 30 min después se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 2,2'-(3-oxociclobutano-1,1-diil)diacetonitrilo (0.5 g, 0.003 mol) en THF (5 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción fue congelada con NH4Cl ac. saturado, y entonces fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar un aceite marrón del el producto crudo, que fue usado directamente en la siguiente etapa.

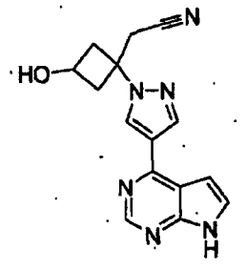
Etapa 6. 2,2',2''-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3,3-trilltriacetonitrilo

El 2,2',2''-ciclobutano-1,1-diil-3-ilidenotriacetonitrilo crudo(1 g, 0.006 mol) se combinó con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.2 g, 0.0006 mol) en acetonitrilo (10 mL) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.1 mL, 0.001 mol) se adicionó bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción fue concentrada y purificada con Combiflash (gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado como un aceite marrón claro. LCMS calculada para $C_{25}H_{31}N_8OSi(M+H)^+$: 487.2; Encontrado: 487.4.

Etapa 7. 2,2',2''-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3,3-trilltriacetonitrilo

2,2',2''-1-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3,3-trilltriacetonitrilo (0.03 g, 0.00006 mol) se trató con ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo se mezcló con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo fue purificado con la modalidad preparativa de LCMS (pH=10) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{19}H_{17}N_8(M+H)^+$: m/z = 357.1; Encontrado: 357.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.06 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.46 (2H, s), 3.03 (2H, s), 2.97 (2H, d, J = 15.2 Hz), 2.76 (2H, s), 2.57 (2H, d, J = 15.2 Hz) ppm.

Ejemplo 56. cis- y trans-3-hidroxi-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Etapa 1. N-metoxi-N-metil-3-oxociclobutanocarboxamida

A una mezcla de N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloruro (5.2 g, 0.054 mol), y ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (4.0 g, 0.035 mol) en diclorometano (30 mL) se adicionó N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloruro (10.0 g, 0.052 mol), 1-hidroxibenzotriazol (7.1 g, 0.052 mol) seguido por trietilamina (34 mL, 0.24 mol) a 0 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se congeló con agua. La mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-5% por 30 min seguido por 5-20% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (4.3 g, 78%) como un aceite amarillo claro. LCMS calculada para $C_7H_{12}NO_3(M+H)^+$: 158.1; Encontrado: 158.3.

Etapa 2. 3-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida

N-Metoxi-N-metil-3-oxociclobutanocarboxamida (1 g, 0.006 mol) se disolvió en metanol (8 mL, 0.2 mol). Se adicionó a la mezcla, borohidruro de sodio (0.2 g, 0.006 mol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. A la mezcla de reacción se adicionó 1N aq. HCl para ajustar el pH a 2. La mezcla se concentró, y entonces fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto crudo (1.4 g) como un aceite amarillo claro. LCMS calculada para $C_7H_{14}NO_3(M+H)^+$: 160.0; Encontrado: 160.3.

Etapa 3. 3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida

A una solución de 3-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (0.6 g, 0.004 mol en DMF (10 mL) se adicionó tert-butilclorodifenilsilano (3 mL, 0.01 mol), seguido por 1H-imidazol (1 g, 0.02 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-30% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.7 g, 50%) como mezclas de isómeros cis y trans. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}NO_3Si(M+H)^+$: 398.2 ; Encontrado: 398.1.

Etapa 4. 1-(3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutil)etanona

Una solución de 3-[tert-butil(difenil)silil]oxi-N-metoxi-N-metilciclobutano carboxamida (0.7 g, 0.002 mol) en éter (10 mL) se adicionó a 3.0 M de yoduro de metilmagnesio en éter (3 mL) lentamente bajo N_2. La reacción fue agitada y calentada a reflujo por 2 h. La mezcla se congeló con hielo y la capa de éter se separó. La capa acuosa fue acidificada con 1N HCl y se extrajo varias veces con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-30% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.6 g) como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{22}H_{29}O_2Si(M+H)^+$: 353.2; Encontrado: 353.3.

Etapa 5. acetato de 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutilo

A una solución agitada de 1-(3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutil)etanona (0.65 g, 0.0018 mol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adicionó bicarbonato de sodio (0.39 g, 0.0046 mol) y ácido m-cloroperbenzóico (1.0 g, 0.0046 mol) con agitación. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró reacción incompleta, fueron adicionados otros 2.5 eq. de mCPBA y $NaHCO_3$ y la reacción fue agitada por otro día. La reacción fue congelada con solución 20% aq. $Na_2S_2O_3$ (50 mL) y se agitó por 30 min adicionales a temperatura ambiente, y entonces fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron sobre gel de sílice con Combiflash (gel de sílice, 0-10% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.3 g, 40%) como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{22}H_{29}O_3Si(M+H)^+$: 369.2; Encontrado: 369.4.

Etapa 6. 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutanol

A una solución de acetato de 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutilo (0.27 g, 0.00073 mol) en THF (5 mL) y MeOH (3 mL) se adicionó 1.0 M de hidróxido de litio en agua (10 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se congeló con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar el producto alcohol crudo (0.3 g) como un aceite incoloro, que fue directamente usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{20}H_{26}O_2NaSi(M+Na)^+$: 349.2; Encontrado: 349.3.

Etapa 7. 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutanona

Una solución de cloruro de oxalilo (0.1 mL, 0.001 mol) en diclorometano (2 mL) bajo N_2 se enfrió hasta -78 °C. Se adicionó dimetil sulfóxido (0.2 mL, 0.002 mol) gota a gota. Con la adición completa, la reacción fue agitada por 15 min. Una solución de 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutanol crudo (0.2 g, 0.0006 mol) en diclorometano (3 mL)

se adicionó gota a gota y la mezcla de reacción se agitó por 45 min a -78 °C. Se adicionó trietilamina (0.5 mL, 0.004 mol) gota a gota y la reacción fue agitada por 15 minutos. La reacción se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente, se congeló con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para la cetona cruda (0.27 g) como un aceite amarillo, que fue usada directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{20}H_{25}O_2Si(M+H)^+$: 325.12; Encontrado: 325.3.

Etapa 8. (3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutilideno)acetonitrilo

A 1.0 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1.2 mL) se adicionó gota a gota, a 0 °C, cianometilfosfonato de dietilo (0.19 mL, 0.0012 mol). La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y 30 min después se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 3-[tert-butil(difenil)silil]oxiciclobutanona (0.25 g, 0.00077 mol) en THF (5 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción fue congelada con NH4Cl ac. saturado, fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El residuo resultante fue purificado con Combiflash (gel de sílice, 0-20% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0.2 g) como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{22}H_{26}NOSi(M+H)^+$: 348.1 Encontrado: 348.3.

Etapa 9. {3-Hidroxi-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo

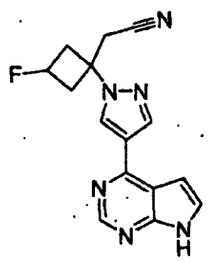
(3-[tert-Butil(difenil)silil]oxiciclobutilideno)acetonitrilo (0.15 g, 0.00043 mol) se combinó con 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.14 g, 0.00043 mol) en acetonitrilo (5 mL) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.064 mL, 0.00043 mol) se adicionó bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. LCMS mostró un pico con m/z de 425.4, indicando que ocurrió una reacción de desililación durante la adición de Micheal. La reacción fue concentrada y purificada sobre Combiflash (gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado. LCMS (M+H) 425.4.

Etapa 10. 3-hidroxi-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

3-Hidroxi-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.020 g, 0.000046 mol) se trató con ácido

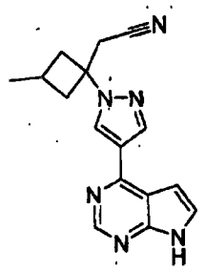
trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se mezcló con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) en MeOH (1 mL) por 2 h. La reacción fue concentrada y purificada con la modalidad preparativa de LCMS (pH=10) para dar 2 isómeros del producto deseados. Tiempo de retención del primer pico 0.714 min, LCMS calculada para $C_{15}H_{15}N_6O(M+H)^+$: 295.1; Encontrado: 295.3. Tiempo de retención del segundo pico 0.750 min, LCMS calculada para $C_{15}H_{15}N_6O(M+H)^+$: 295.1; Encontrado: 295.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.37 (1H, s), 3.34 (2H, s), 3.22 (2H, m), 2.48 (2H, m) ppm.

Ejemplo 57. 3-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Una solución de 3-hidroxi-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.01 g, 0.00003 mol) (una mezcla de cis/trans isómeros) en diclorometano (3 mL), contenido en una botella de Teflon equipada con un tubo de entrada de nitrógeno y una barra de agitación, se trató con 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (0.03 mL, 0.0002 mol) a temperatura ambiente. Se adicionó etanol (0.002 mL, 0.00003 mol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se vaporó hasta sequedad y el residuo fue purificado con la modalidad preparativa de HPLC (pH=10) para dar una mezcla de dos isómeros. LCMS calculada para $C_{15}H_{14}FN_6(M+H)^+$: 297.1; Encontrado: 297.3.

Ejemplo 58. 3-metil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo



Etapa 1. 3-(bromometil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

A una mezcla enfriada con hielo de 3-(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (1.0 g, 0.0023 mol) y tetrabromuro de carbono (1.1 g, 0.0034 mol) en DMF (7 mL) se adicionó trifenilfosfina (0.90 g, 0.0034 mol) y la mezcla fue agitada a está temp. por 30 min. A la solución marrón oscuro resultante se adicionó. $NaHCO_3$ saturado acuoso (5 mL) seguido por agua (5 mL) y la mezcla fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron con combiflash (gel de sílice, 0-40% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (1.0 g, 87%) como un sólido amarillo claro. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}BrN_6OSi(M+H)^+$: 501.1: Encontrado: 501.3.

Etapa 2. 3-metil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

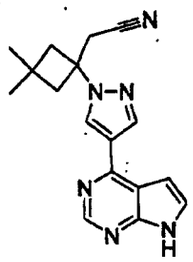
3-(Bromometil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.65 g, 0.0013 mol) se hizo reaccionar con tetrahidroborato de sodio (0.096 g, 0.0026 mol) en DMF (5.2 mL) (~0.5 M) a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 3h. La reacción fue congelada con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar un aceite amarillo, el producto deseado como mezclas de isómeros cis y trans. LCMS calculada para $C_{22}H_{31}N_6OSi(M+H)^+$: 423.2; Encontrado: 423.4.

Etapa 3. 3-metil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

A una mezcla de 3-metil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.5 g, 0.001 mol) en acetonitrilo (8.07 mL, 0.154 mol) y agua (0.70 mL, 0.039 mol) se adicionó tetrafluoroborato de litio (1.10 g, 0.0114 mol). La solución se calentó a reflujo a 100 °C durante 5 días. Se cargaron 7.2 M de hidróxido de amonio en agua (0.59 mL) en porciones a lo largo de

un periodo de 5 minutos a temperatura ambiente ajustando el pH a 9-10. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el filtrado fue diluido con acetonitrilo, agua y MeOH y se purificó con la modalidad preparativa de HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el primer isómero con tiempo de retención 1.057 min, LCMS calculada para $C_{16}H_{17}N_6(M+H)^+$: 293.2; Encontrado: 293.3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.07(1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.16 (2H, s), 2.77 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz) ppm; entonces el segundo isómero con tiempo de retención 1.107 min; LCMS calculada para $C_{16}H_{17}N_6(M+H)^+$: 293.2; Encontrado: 293.3. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.21(1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.07 (2H, s), 3.05 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.26 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm.

Ejemplo 59. 3,3-dimetil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.



Etapa 1. Dimetanosulfonato de 3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,1-diilbis(metileno).

A una mezcla de 3,3-bis(hidroximetil)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.06 g, 0.0001 mol) y trietilamina (0.1 mL, 0.0008 mol) en diclorometano (3 mL) se adicionó cloruro de etanosulfonilo (0.03 mL, 0.0004 mol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre Combiflash (gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (60 mg, 75%) como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{25}H_{37}N_6O_7S_2Si(M+H)^+$: 625.2; Encontrado: 625.3.

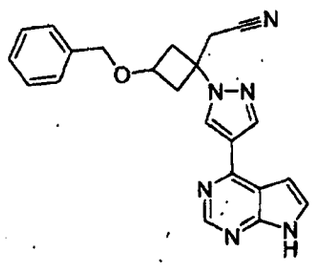
Etapa 2. 3,3-dimetil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo

3-(Cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,1-diilbis(metilen) dimetanosulfonato (0.06 g, 0.0001 mol) se hizo reaccionar con tetrahidroborato de sodio (0.02 g, 0.0004 mol) en DMF (0.8 mL) (~0.5 M) a 65 °C bajo nitrógeno por 2h. La reacción fue congelada con agua, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El residuo se purificó con Combiflash (gel de sílice, 0-60% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{23}H_{33}N_6OSi(M+H)^+$: 437.2; Encontrado: 437.4.

Etapa 3. 3,3-dimetil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

3,3-Dimetil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.020 g, 0.000046 mol) se trató con ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo fue entonces agitado con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) en MeOH (1 mL) por 2 h. La reacción fue concentrada y purificada con la modalidad preparativa de HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{17}H_{19}N_6(M+H)^+$: 307.2; Encontrado: 307.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.35 (2H, s), 2.75 (2H, d, J = 14 Hz), 2.33 (2H, d, J = 14.0 Hz), 1.22 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm.

Ejemplo 60. cis- y trans-3-(benciloxi)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.



Etapa 1. [2-bromo-1-(bromometil)etoxi]metilbenceno

1-Bromo-2,3-epoxipropano (28 mL, 0.33 mol) y bencil bromuro (39 mL, 0.33 mol) se mezcló con cloruro de mercurio(II) (0.04 g, 0.0002 mol). La mezcla se calentó lentamente hasta 155-160 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, se purificó con Combiflash (gel de sílice, 100% hexanos) para dar el producto deseado (63 g, 62%) como un aceite claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (5H, m), 4.71 (2H, s), 3.82 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.60 (4H, d, J = 4.8 Hz) ppm.

Etapa 2. ([3-(metilsulfinil)-3-(metiltio)ciclobutil]oximetil)benceno.

2.5 M de n-butillitio en hexano (19 mL) se adicionó a una solución de (metilsulfinil)(metiltio)metano (5.0 g, 0.040 mol) en THF (10 mL) gota a gota a -10 °C y la mezcla fue agitada por 3 h. A la solución resultante se adicionó gota a gota [2-bromo-1-(bromometil)etoxi]metilbenceno (4.9 g, 0.016 mol) a -70 °C durante 30 min. La mezcla fue agitada a esta temperatura por 3 h y entonces a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las fases acuosas fueron extraídas con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron con Combiflash (gel de sílice, 0-55% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (2.4 g, 56%) como un aceite marrón. LCMS (M+Na) 293.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (5H, m), 4.45 (2H, s), 4.33 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.12 (3H, s) ppm.

Etapa 3. 3-(benciloxi)ciclobutanona.

([3-(metilsulfinil)-3-(metiltio)ciclobutil]oximetil)benceno (2.4 g, 0.0089 mol) se disolvió en Et_2O (40 mL) y se adicionó 35% ácido perclórico (1.8 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se adicionó $NaHCO_3$ y $MgSO_4$ sólidos y se agitó por un rato. El sólido insoluble se separó por filtración. El filtrado fue concentrado y purificado con combiflash (gel de sílice, 100% diclorometano) para dar el producto deseado (0.7 g) como un aceite amarillo claro. LCMS calculada para $C_{11}H_{13}O_2(M+H)^+$: 177.1. Encontrado: 177.3.

Etapa 4. [3-(benciloxi)ciclobutilideno]acetonitrilo.

A una mezcla de 1.0000 M de tert-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (0.68 mL) y THF (5 mL) se adicionó, a 0 °C, cianometilfosfonato de dietilo (0.11 mL, 0.00068 mol) gota a gota. La reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y 30 min después se enfrió hasta 0 °C de nuevo. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (0.1 g, 0.0006 mol) en THF (5 mL). La reacción

fue agitada durante la noche, dejando que se calentara hasta temperatura ambiente. La reacción fue congelada con NH4Cl ac. saturado en solución, fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron hasta sequedad. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

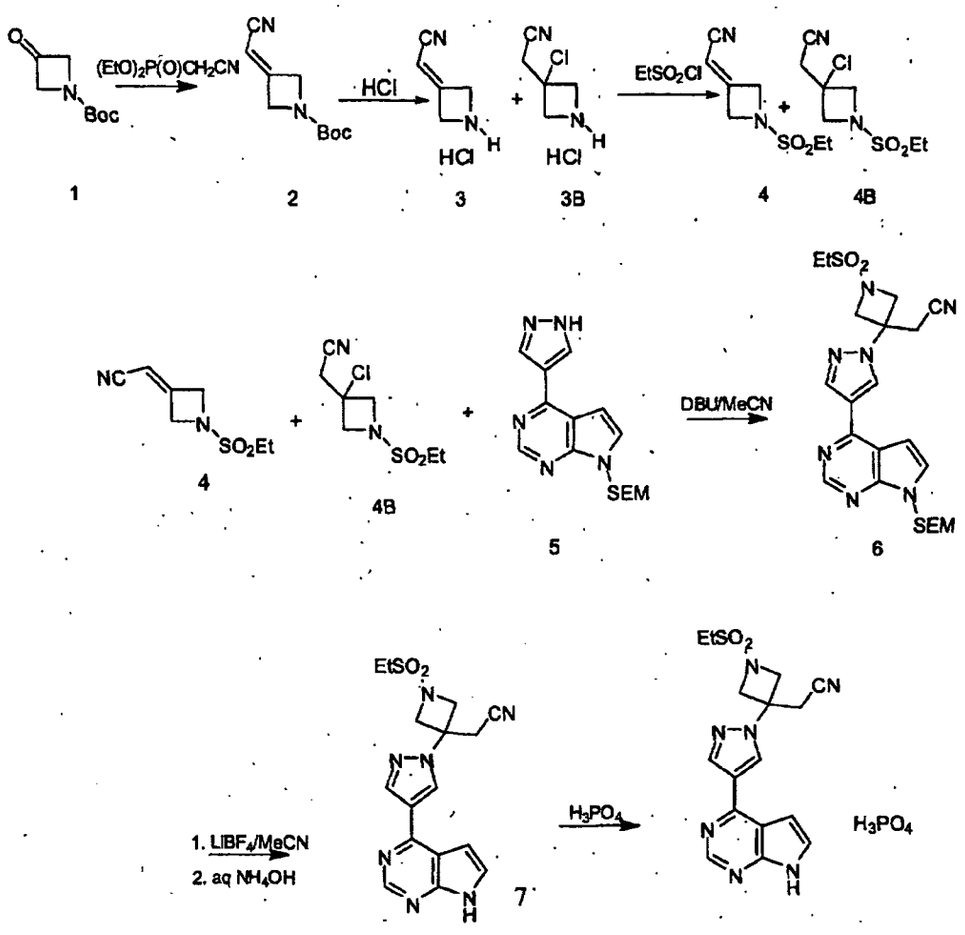
Etapa 5. 3-(benciloxi)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

A una mezcla de [3-(benciloxi)ciclobutilideno]acetonitrilo (0.1 g, 0.0005 mol) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.1 g, 0.0003 mol) en acetonitrilo (5 mL) se adicionó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.05 mL, 0.0003 mol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con combiflash (gel de sílice, 0-55% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado una mezcla de isómeros cis y trans. LCMS calculada para $C_{28}H_{35}N_6O_2Si(M+H)^+$: 515.3; Encontrado: 515.4.

Etapa 6. 3-(benciloxi)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo.

3-(Benciloxi)-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo (0.024 g, 0.000046 mol) se trató con ácido trifluoroacético (0.5 mL, 0.006 mol) a temperatura ambiente por 30 min, y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo fue disuelto en MeOH (1 mL) y se trató con etilenediamina (0.2 mL, 0.003 mol) a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró en vacuo y el residuo resultante se purificó con la modalidad preparativa de HPLC (XBridge Columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15% NH_4OH) para dar 2 isómeros del producto deseados. Tiempo de retención del primer pico 1.406 min; LCMS calculada para $C_{22}H_{21}N_6O(M+H)^+$: 385.2; Encontrado: 385.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.33 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.43 (2H, s), 4.23 (1H, m), 3.43 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.74 (2H, m) ppm. Tiempo de retención del segundo pico 1.474 min, LCMS calculada para $C_{22}H_{21}N_6O(M+H)^+$: 385.2; Encontrado: 385.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.10 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.34 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.44 (2H, s), 4.14 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.16 (2H, m), 2.44 (2H, m) ppm.

Ejemplo 61. Preparación a gran escala de {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido fosfórico



Etapa. 1 tert-Butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (2).

Dietil cianometil fosfonato (745 g; 4.20 mol, 1.20 equiv) y THF anhidro (9 L) se adicionaron a un matraz de cuatro bocas equipado con termopozo, embudo de adición y tubo de protección de nitrógeno. La solución se enfrió con un baño de hielo-metanol a -14 °C y una solución 1.0 M de *t*-BuOK en THF (3.85 L, 3.85 mol, 1.1 equiv) se adicionó durante 20 min manteniendo la temperatura <-5 °C. La mezcla fue agitada por 3 hr a -10 °C y una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-3-azetidinona (**1**, 600 g, 3.50 mol) en THF (2 L) se adicionó durante 2 hr mientras se mantenía la temperatura de reacción < -5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a -5 a -10 °C durante 1 hr y entonces lentamente se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces diluida con agua (4.5 L) y salmuera saturada (4.5 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 9 L). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con salmuera (6 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico fue removido bajo presión reducida, diluido con diclorometano (4 L) y adsorbido sobre gel de sílice (1.5 kg). El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2, 3.5 kg × 2), cada columna fue eluída con (8 L de heptano, 8 L de 5% AcOEt/heptano, 12 L de 10% AcOEt/heptano, 40 L de 25% AcOEt/heptano) para dar el *tert*-butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato puro (**2**, 414.7 g, 679.8 g teórico, 61% rendimiento) como un sólido blanco. Por **2**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9H), 4.62 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 5.41 (m, 1H).

Etapa 2. 2-(1-(Etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (4).

tert-Butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (**2**, 1000 g, 5.2 mol) se diluyó con acetonitrilo (7 L) y HCl 3 N acuoso (7 L). Esta mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. Cuando TLC mostró que la reacción podía considerarse completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Los sólidos residuales fueron entonces suspendidos en acetonitrilo (12 L) y enfriados a 5°C. Se añadió lentamente iisopropiletil amina (2.7 L, 15. 6 mol, 3 equiv) a la suspensión mientras se estaba manteniendo la temperatura < 15°C. La solución homogénea fue dejada enfriar hasta 5°C y se adicionó cloruro de etanosulfonilo (730 mL, 7.73 mol, 1.5 equiv) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura de reacción < 15°C. La solución resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó la cantidad adicional de cloruro de etanosulfonilo (100 ml, 1.05 mol, 0.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h adicionales a temperatura ambiente. Después de que la reacción se pudo considerar completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a un volumen de aproximadamente 4 L. Esta solución fue entonces colocada en un embudo de separación de 50 L, se diluyó con diclorometano (10 L) y se lavó con la mitad de salmuera saturada (10 L). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (5 L). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y se absorbieron sobre gel de sílice (1 Kg) bajo presión reducida. El material fue entonces cargado sobre una columna de gel de sílice (2.5 Kg) y se eluyó con 20 % acetato de etilo en heptano (40 L), 40 % acetato de etilo en heptano (80 L) y finalmente 60 % acetato de etilo en heptano (40 L) para producir 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo puro (**4**, 567 g, 968.4 g teórico, 58.6 % rendimiento) como un sólido blancuzco. Para **4**: ^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 5.41 (m, 1H); MS: *m/z* calcd. 187.05; encontrado: 187.1.

Etapa 3. 2-(1-(Etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (4) y 2-(3-cloro-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (4B).

tert-Butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (**2**, 82 g, 0.42 mol) se adicionó to THF (850 mL) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C antes de una solución de 4 M HCl en 1,4-dioxano (850 mL, 3.38 mol, 8.0 equiv) se adicionó durante 1 h mientras se mantenía la temperatura < 5°C. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Cuando la reacción se podía considerar completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se colocó bajo alto vacío por 3 h más antes de ser tratado con THF (900 mL) y diisopropiletilamina (183 mL, 1.06 mol, 2.5 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante fue entonces enfriada a 0°C y se adicionó cloruro de etanosulfonilo (56 mL, 0.59 mol, 1.4 equiv) mientras se mantenía la temperatura de reacción < 5°C. El baño de hielo fue removido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. Cuando TLC indicó que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se lavó con salmuera saturada (1 L). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentraron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se absorbió sobre gel de sílice (150 g). Esta mezcla se purificó por cromatografía de columna (1.5 Kg gel de sílice) eluyendo con heptano (4 L), 10 % EtOAc en heptano (4 L), 20 % EtOAc en heptano (8L), 30 % EtOAc en heptano (12 L), y finalmente con 40 % EtOAc en heptano (12 L) para producir 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (**4**) y 2-(3-cloro-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**4B**) como un sólido blancuzco (58.1 g, 68% rendimiento), que fue encontrado como una mezcla aproximadamente de compuestos **4** y **4B**. Para 4: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 5.41 (m, 1H); MS: *m/z* calcd. 187.05; encontrado: 187.1. Para **4B**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.1 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.37 (d, 2H); MS: *m/z* calcd. 222.9; encontrado: 222.9.

Etapa 4. 2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (6).

A una solución de 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (**4**) y 2-(3-cloro-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**4B**) obtenido de la reacción previa como uma mezcla aproximada one a uno (**4** y **4B**, 184 g, 919 mmol, 1.2 equiv) y 4-(1*H*-pirazol-4-

il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**5**, 241 g, 766 mmol) en acetonitrilo (6 L) se adicionó DBU (137 mL, 919 mmol, 1.2 equiv) gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Cuando la reacción se podía considerar completa, el solvente fue removido bajo presión reducida. El sólido resultante se disolvió en 6 L de acetato de etilo y 2 L de acetonitrilo a 40°C y la solución se lavó con una mezcla de salmuera (3 L) y agua (1 L). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 1.6 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (1.6 L) y el solvente fue removido bajo presión reducida. Se adicionó tolueno (2 L) al residuo y la destilación azeotrópica fue repetida bajo presión reducida. El residuo fue triturado con MTBE (1.5 L, metil t-butil éter) y los sólidos fueron recogidos por filtración. El sólido marrón se disolvió completamente en acetato de etilo (3 L) a 50°C antes de que la solución se tratara con carbón (30 g) y gel de sílice (30 g). La mezcla resultante fue agitada a 45 °C por 1 h antes de ser filtrada a través de celita. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo se trituró con MTBE (3 L). Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavaron MTBE (1 L). Los sólidos fueron entonces completamente disueltos en isopropanol (8.8 L) a 70°C, y la solución resultante fue gradualmente enfriada hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavaron con isopropanol (1.3 L) y heptano (2 x 490 mL), y se secaron en horno durante la noche para producir 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (**6**, 327 g, 384.3 g teórico, 85% rendimiento) como un sólido blancuzco. For **6**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (s, 9H), 0.99 (m, 2H), 1.49 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 5.76 (s, 2 H), 6.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS: *m/z* calcd. 502.20; encontrado: 502.3.

Etapa 5. 2-(3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (7).

A una solución de 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (**6**, 327 g, 655 mmol) en acetonitrilo (3 L) y agua (300 mL) se adicionó $LiBF_4$ (614 g, 6.55 mol, 10.0 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de adicionar una solución de hidróxido de amonio (NH_4OH, 570 mL) en agua (2.2 L) lentamente para mantener la temperatura más debajo de 10°C (pH 9-10). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la

noche. Cuando la reacción se podía considerar completa, se adicionó agua (10 L) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente por 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con agua (6.7 L) y heptano (6.7 L), y se secó en horno al vacío a 45°C durante el fin de semana. El sólido seco fue entonces disuelto en 20 % MeOH en diclorometano (12 L), y se purificó por cromatografía de columna sobre 1.3 Kg de gel de sílice eluyendo con 20 % MeOH en solución de diclorometano (18L) para producir 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**7**, 204 g, 243.3 g teórico, 83.8% rendimiento) como un sólido blancuzco. Para **7**: ^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 1.25 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.65 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H); MS: *m/z* calcd. 372.12; encontrado: 372.0.

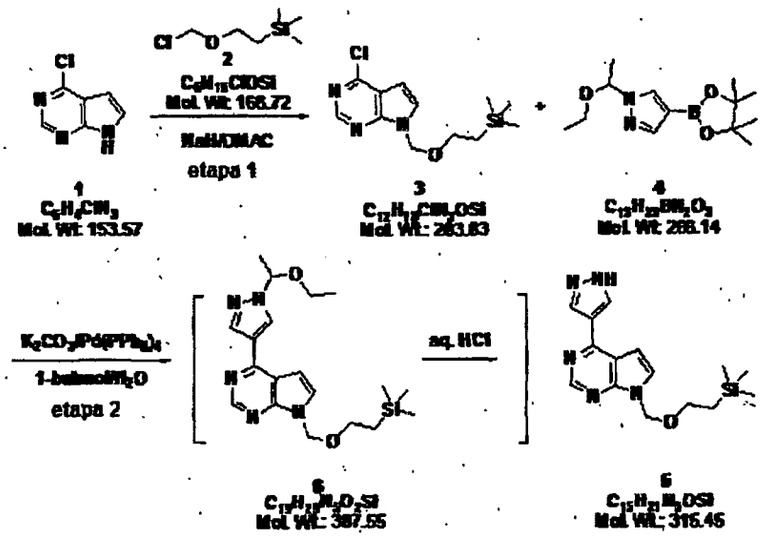
Etapa 6. 2-(3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo sal del ácido fosfórico.

A una solución de 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**7**, 204 g, 550 mmol) en acetonitrilo (5.1 L) y etanol (1.6 L) se adicionó una solución de ácido fosfórico (67.4 g, 688 mmol, 1.25 equiv) en etanol (800 mL) lentamente durante 30 min a 70°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C por 2 h antes de ser gradualmente enfriada a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con acetonitrilo (160 mL) y se secó en horno al vacío a 45°C por 6 h para producir 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo sal del ácido fosfórico (240 g, 258.2 g teórico, 93% rendimiento) como un sólido blanco. Para el producto final: ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) □ 1.25 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H); MS: *m/z* calcd. 372.12; encontrado: 372.0.

Ejemplo 62. 4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3).

A un matraz equipado con entrada de nitrógeno, un embudo de adición, un termopozo, y un agitador mecánico se adicionó 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1, 600 g, 3.91 mol) y *N*,*N*-dimetilacetimida (DMAC, 9.6 L) a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada a 0 - 5 °C en un baño de hielo/salmuera antes de añadir hidruro de sodio sólido (NaH, 60 % en peso, 174 g, 4.35 mol, 1.1 equiv) en porciones a 0 - 5 °C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución oscura al cabo de 15 minutos. Trimetilsililetoximetilo cloruro (2, SEM-Cl, 763 mL, 4.31 mol, 1.1 equiv) se añadió entonces lentamente via un embudo de adición a una rata tal que la temperatura de

reacción interna no excediera 5 °C. La mezcla de reacción fue entonces agitada a 0 - 5 °C por 30 minutos. Cuando la reacción se podía considerar completa determinada por TLC y HPLC, la mezcla de reacción fue congelada con agua (1 L). La mezcla fue entonces diluida con agua (12 L) y MTBE (8 L). Las dos capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con MTBE (8 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 4 L) y salmuera (4 L) y se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4). Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue entonces disuelto en heptano (2 L), filtrado y cargado sobre una columna de gel de sílice (SiO_2, 3.5 Kg) eluyendo con heptano (6 L), 95% heptano/acetato de etilo (12 L), 90% heptano/acetato de etilo (10 L), y finalmente 80% heptano/acetato de etilo (10 L). Las fracciones que contienen el producto puro deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida para dar 4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**3**, 987 g, 1109.8 g teórico, 88.9% rendimiento) como un aceite amarillo pálido que solidificó parcialmente a un sólido aceitoso por reposo a temperatura ambiente. Por **3**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 0.80 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.24 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) □ 151.3, 150.8, 150.7, 131.5, 116.9, 99.3, 72.9, 65.8, 17.1, -1.48 ppm; $C_{12}H_{18}ClN_3OSi$ (MW 283.83), LCMS (EI) *m/e* 284/286 (M^+ + H).



Ejemplo 63. 4-(1*H*-Pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (5).

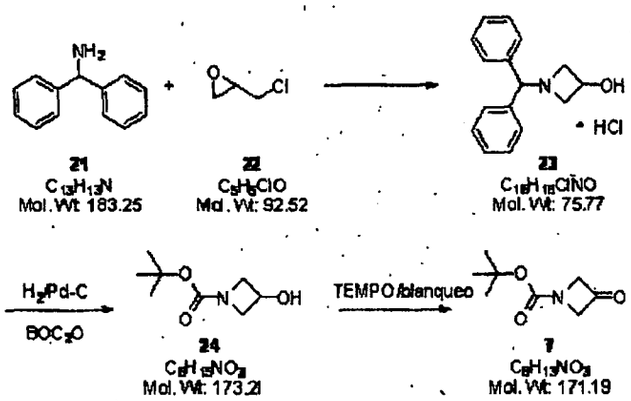
A un reactor equipado con el agitador superior, un condensador, un termopozo, y una entrada de nitrógeno se cargó agua (H_2O, 9.0 L), carbonato de potasio sólido (K_2CO_3, 4461 g, 32.28 mol, 2.42 equiv), 4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**3**, 3597 g, 12.67 mol), 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**4**, 3550 g, 13.34 mol, 1.05 equiv), y 1-butanol (27 L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces llenado de nuevo con nitrógeno cada vez antes de ser tratado con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 46 g, 0.040 mol, 0.003 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo suave (aproximadamente 90 °C) por 1 - 4 horas. Cuando la reacción se podía considerar completa determinada por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente a temperatura ambiente antes de antes de ser filtrada a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con acetato de etilo (2 x 2 L) antes de los filtrados y solución de lavado se combinaron. Las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (12 L). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para retirar solventes y crudo, 4-(1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**6**) fue cargado directamente de nuevo al reactor con tetrahidrofurano (THF, 4.2 L) para la subsiguiente reacción de desprotección promovida por ácido, sin purificación adicional.

A una suspensión de 4-(1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**6**), cruda con obtención como se describe más arriba, en tetrahidrofurano (THF, 4.2 L) en el reactor se cargó agua (H_2O, 20.8 L), y una solución acuosa al 10% de HCl (16.2 L, 45.89 mol, 3.44 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 16 – 30 °C por 2 – 5 h. Cuando la reacción se podía considerar completa por análisis de HPLC, la mezcla de reacción se trató con una solución al 30% hidróxido de sodio acuoso (NaOH) (4 L, 50.42 mol, 3.78 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 – 2 h. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con agua (2 x 5 L). La torta húmeda se cargó de vuelta en el reactor con acetonitrilo (21.6 L), y la suspensión resultante se calentó a reflujo suave por 1 – 2 h. La solución clara fue entonces gradualmente enfriada a temperatura ambiente con agitación, y los sólidos fueron retirados por precipitación de la solución con enfriamiento. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por un lapso adicional de.

1 – 2 h. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavaron con acetonitrilo (2 x 3.5 L), y se secaron en horno bajo presión reducida a 45 – 55 °C hasta peso constante para producir 4-(1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**5**, 3281.7 g, 3996.8 g teórico, 82.1% rendimiento) como sólidos cristalinos blancos (99.5 área% por HPLC). Para **5**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.41 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (br. s, 1H), 8.35 (br. s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.81 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.13 (s, 9H) ppm; $C_{15}H_{21}N_5OSi$ (MW, 315.45), LCMS (EI) *m/e* 316 (M^+ + H).

Ejemplo 64. 1-Benzhidrilazetidin-3-ol hidrocloruro (23).

Una solución de difenilmetanamina (**21**, 2737 g, 15.0 mol, 1.04 equiv) en metanol (MeOH, 6 L) se trató con 2-(clorometil)oxirano (**22**, 1330 g, 14.5 mol) desde un embudo de adición a temperatura ambiente. Durante la adición inicial se notó una ligera exotermia. La mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 días antes de ser calentada a reflujo por 3 días adicionales. Cuando TLC mostró que la reacción se consideraba completa, la mezcla de reacción fue primero enfriada a temperatura ambiente y entonces a 0 – 5 °C en un baño de hielo. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con acetona (4 L) para dar la primera recolección del producto deseado puro (**23**, 1516 g).El filtrado se concentró bajo presión reducida y el semisólido resultante se diluyó con acetona (1 L). Este sólido fue entonces recogido por filtración para dar la segunda recolección del crudo el producto deseado (**23**, 221 g). El producto crudo, 1-benzhidrilazetidin-3-ol hidrocloruro (**23**, 1737 g, 3998.7 g teórico, 43.4 % rendimiento), se encontró que era suficientemente puro para ser usado en la reacción siguiente sin purificación adicional. Por **23**: ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ 12.28 (br. d, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.49 (m, 5H), 6.38 (d, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 2H) ppm; $C_{16}H_{18}ClNO$ (free base de **23**, $C_{16}H_{17}NO$ MW, 239.31), LCMS (EI) *m/e* 240 (M^+ + H).



Ejemplo 65. *tert*-Butilo 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (24).

Una suspensión de 1-benzhidrilazetidin-3-ol hidrocloruro (**23**, 625 g, 2.27 mol) en a 10 % solución acuosa de carbonato de sodio (Na_2CO_3, 5 L) y diclorometano (CH_2Cl_2, 5 L) fue agitada a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (CH_2Cl_2, 2 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y concentraron bajo presión reducida. El crudo resultante de base libre de **23** fue entonces disuelto en THF (6 L) y la solución se colocó en una gran bomba de Parr. Di-*tert*-butilo dicarbonato (BOC_2O, 545 g, 2.5 mol, 1.1 equiv) y 20 % paladio (Pd) sobre carbono (125 g, 50 % húmedo) fueron adicionados a la bomba de Parr. El recipiente se cargó a 30 psi con hidrógeno gas (H_2) y se agitó bajo atmósfera equilibrada de hidrógeno (el recipiente fue recargado tres veces para mantener la presión a 30 psi) a temperatura ambiente por 18 h. Cuando HPLC mostró que la reacción estaba completa (cuando no se consumió más hidrógeno), la mezcla de reacción se filtró a través de un paño de Celite y el paño de Celite se lavó THF (4 L). Los filtrados se concentraron bajo presión reducida para retirar el solvente y el residuo se cargó sobre una columna Biotage 150 con una cantidad mínima de diclorometano (CH_2Cl_2). La columna fue eluida con 20 – 50 % acetato de etilo en heptano y las fracciones que contenían el producto deseado puro (**24**) fueron recogidas y combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para producir *tert*-butilo 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (**24**, 357 g, 393.2 g teórico, 90.8% rendimiento) como un aceite incoloro, que solidificó por reposo a temperatura ambiente al vacío. Por **24**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 4.56 (m 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

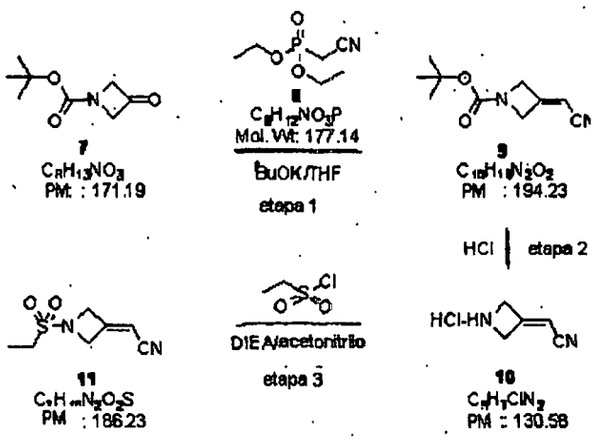
Ejemplo 66. *tert*-Butilo 3-oxoazetidina-1-carboxilato (7).

Una solución de *tert*-butilo 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (**24**, 50 g, 289 mmol) en acetato de etilo (400 mL) se enfrió hasta 0 °C. La solución resultante entonces se trata con TEMPO sólido (0.5 g, 3.2 mmol, 0.011 equiv) y una solución de bromuro de potasio (KBr, 3.9 g, 33.2 mmol, 0.115 equiv) en agua (60 mL) a 0 – 5 °C. Mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 - 5 °C fueron adicionadas una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa ($NaHCO_3$, 450 mL) y una solución acuosa de hipoclorito de sodio (NaClO, 10 - 13 % cloro disponible, 450 mL). Una vez se adicionó la solución de hipoclorito de sodio, el color de la mezcla de reacción cambió inmediatamente. Cuando se adicionó una cantidad adicional de solución de hipoclorito de sodio, el color de la mezcla de reacción se diluyó gradualmente. Cuando TLC mostró que todo el material de partida se había consumido, el color de la mezcla de reacción no cambió más. La mezcla de reacción fue entonces diluida con acetato de etilo (EtOAc, 500 mL) y se separaron dos capas. La capa orgánica fue lavada con agua (500 mL) y la solución saturada acuosa de cloruro de sodio (500 mL) y se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4). El solvente fue entonces removido bajo presión reducida para dar el producto crudo; *tert*-butilo 3-oxoazetidina-1-carboxilato (**7**, 48 g, 49.47 g teórico, 97% rendimiento), que fue encontrado suficientemente puro y se usó directamente en la reacción subsecuente sin purificación adicional. Para **7 crudo**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 4.65 (s, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 67. *tert*-Butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (9).

Cianometilo fosfonato de dietilo (**8**, 745 g, 4.20 mol, 1.20 equiv) y tetrahidrofurano anhidro (THF, 9 L) se adicionó a un matraz de cuatro bocas equipado con un termopozo, un embudo de adición y el tubo de protección de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución se enfrió con un baño de hielo-metanol a -14 °C y una solución 1.0 M de tert-butóxido de potasio (*t*-BuOK) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 3.85 L, 3.85 mol, 1.1 equiv) se adicionó durante 20 min mientras se mantenía la temperatura de reacción más abajo -5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó por 3 h a -10 °C y se adicionó una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-3-azetidinona (**7**, 600 g, 3.50 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 2 L) durante 2 h mientras se mantenía la temperatura interna más abajo -5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a -5 a -10 °C durante 1 h y entonces lentamente se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces diluida con agua (4.5 L) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (NaCl, 4.5 L) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 2 x 9 L). Las capas orgánicas combinadas

fueron lavadas con salmuera (6 L) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). El solvente orgánico fue removido bajo presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (CH_2Cl_2, 4 L) antes de ser absorbido sobre gel de sílice (SiO_2, 1.5 Kg). El producto crudo, que fue absorbido sobre gel de sílice, se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2, 3.5 Kg, 0 – 25% EtOAc/hexanos elución por gradiente) para producir *tert*-butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (**9**, 414.7 g, 679.8 g teórico, 61% rendimiento) como un sólido blanco. Para **9**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 5.40 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; $C_{10}H_{14}N_2O_2$ (MW, 194.23), LCMS (EI) *m/e* 217 (M^+ + Na).



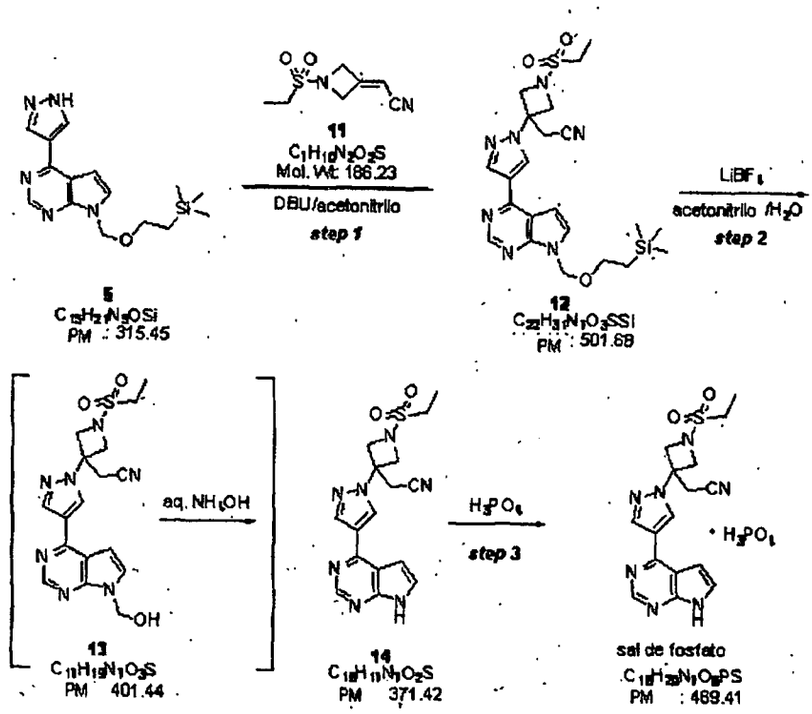
Ejemplo 68. 2-(1-(Etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (11).

Una solución de 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**9**, 1000g, 5.2 mol) en acetonitrilo (7 L) y a una solución acuosa 3 N de HCl (7 L) fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. Cuando HPLC mostró que todo el material de partida (**9**) estaba consumido, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo, que contiene el producto de desprotección deseado crudo (**10**), fue entonces suspendido en acetonitrilo (12 L) y la suspensión resultante se enfrió hasta 0 - 5 °C. Diisopropietilamina (DIEA, 3.14 L, 18.03 mol, 3.5 equiv) fue entonces lentamente adicionada mientras se mantenía la temperatura interna más abajo de 5 °C. La solución homogénea resultante se dejó enfriar a 0 °C y se adicionó cloruro de etano sulfonilo ($EtSO_2Cl$, 730 mL, 7.73 mol, 1.5 equiv) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura interna más abajo de 5 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando HPLC mostró que la reacción era completa, la

mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a un volumen de aproximadamente 2 L. La temperatura del baño de evaporación rotatorio se fija para que no exceda 45 °C. El residuo concentrado fue entonces diluido con diclorometano (CH_2Cl_2, 10 L) y la solución resultante de diclorometano se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio (10 L). La fase acuosa fue reextraida con diclorometano (CH_2Cl_2, 5 L). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el residuo fue absorbido sobre gel de sílice (SiO_2, 1 Kg) bajo presión reducida. La temperatura del baño rotatorio de evaporación fue fijada para no exceder 45 °C. El material fue entonces fue cargado sobre una columna de gel de sílice (SiO_2, 2.5 Kg) y eluido con 20 – 60 % acetato de etilo en heptano para producir 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (**11**, 882 g, 968.4 g teórico, 91 % rendimiento) como sólidos blancuzcos. Por **11**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.46 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 1.39 (t, 3H) ppm; $C_7H_{10}N_2O_2S$ (MW, 186.23), LCMS (EI) *m/e* 187 (M^+ + H).

Ejemplo 69. 2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (12).

Método A. A una suspensión de 4-(1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**5**, 440 g, 1.395 mol) y 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (**11**, 312.4 g, 1.68 mol, 1.2 equiv) en acetonitrilo (4.4 L) se adicionó DBU (249.8 mL, 1.67 mol, 1.2 equiv) gota a gota para mantener la temperatura de reacción entre 15 – 25 °C. Después de añadir DBU, la mezcla de reacción llegó a ser homogénea, pero apareció un precipitado en 30 min. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Cuando HPLC mostró que la reacción se consideraba completa, la mezcla de reacción se congeló con agua (11 L). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por otros 30 min y entonces se filtró. La torta sólida se lavó con agua (4 L), MTBE (2 L) y se secó en horno al vacío a 35 °C por 24 h para producir 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo crudo (**12**, 681 g, 699.8 g teórico, 97.3 % rendimiento) como un sólido blanco, que fue encontrado lo suficientemente puro para la reacción subsecuente sin purificación adicional. Para **12**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 501.68), LCMS (EI) *m/e* 502 (M^+ + H).



Ejemplo 70. 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (14).

Método A. A una solución de 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (**12**, 400 g, 797 mmol) en acetonitrilo (3.6 L) y agua (360 mL) se adicionó tetrafluoroborato de litio sólido ($LiBF_4$, 747.5 g, 7.97 mol, 10.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante la noche. Cuando HPLC mostró que la primera etapa de desprotección estaba completa, lo que condujo al correspondiente intermedio **13**, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente gradualmente y subsecuentemente a 0 °C. Una solución de hidróxido de amonio (28 – 30% NH_4OH acuoso, 680 mL) en agua (2.7 L) se adicionó lentamente a la mezcla de reacción para ajustar pH a 9-10 mientras se mantenía la temperatura interna más abajo 10 °C. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cuando HPLC mostró que la segunda etapa de desprotección estaba completa, la mezcla de reacción se adicionó en agua (10 L), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 3 h. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con agua (8 L) y heptano (8 L), y se

secó en horno de convección a 35 °C durante el fin de semana. Los sólidos secos fueron disueltos en 20 % MeOH en diclorometano (16 L) antes de ser purificados por cromatografía de columna sobre 1.6 Kg de gel de sílice (SiO_2). La columna fue eluida con a 20 % MeOH en solución de diclorometano (CH_2Cl_2, 18 L) para dar 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**14**, 239.5 g, 296.1 g teórico, 80.9% rendimiento) como sólidos blancuzcos. Por **14**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 (M^+ + H).

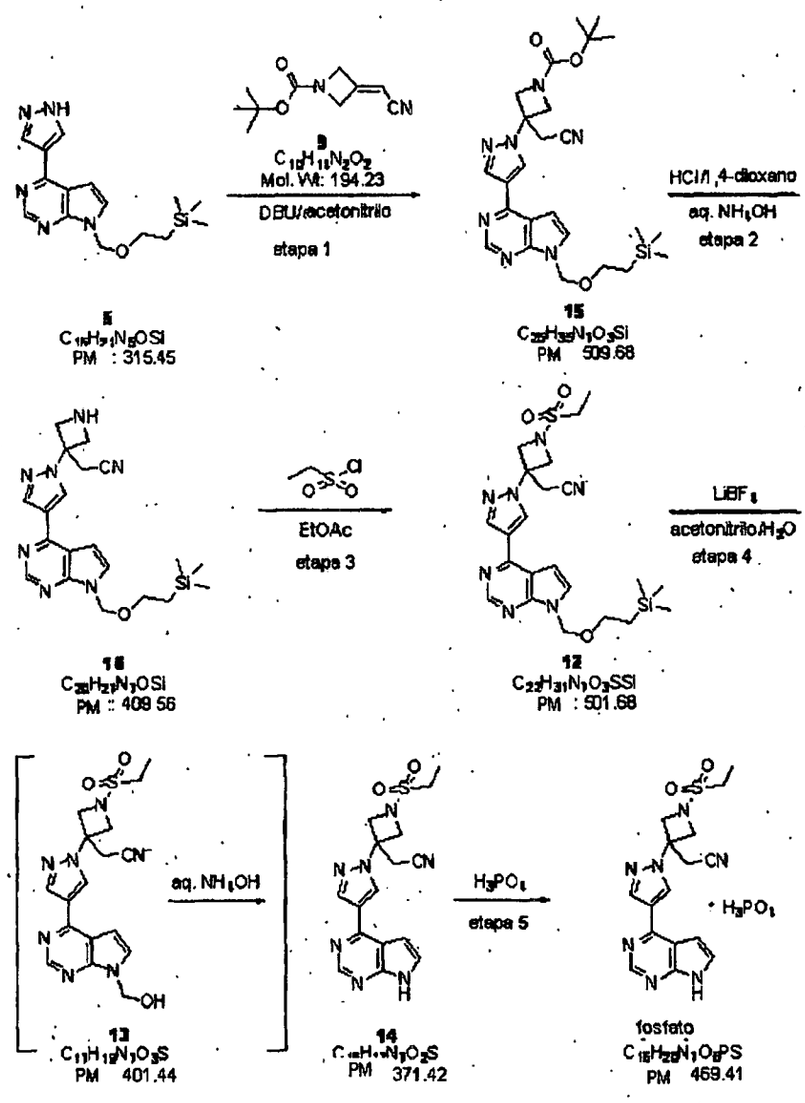
Ejemplo 71. 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo sal de fosfato.

A una solución de 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il) acetonitrilo (**14**, 471.2 g, 1268.6 mmol) en acetonitrilo (10.86 L) y etanol (3.75 L) se adicionó una solución acuosa al 85 % de ácido fosfórico (H_3PO_4, 191.6 g, 1661.7 mmol, 1.31 equiv) en etanol (EtOH, 1.68 L) lentamente durante 50 min a 70 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavaron con acetonitrilo (500 mL). La torta húmeda resultante fue entonces suspendida en etanol (EtOH, 7.0 L) antes de ser tratada con una solución acuosa al 85 % de ácido fosfórico (H_3PO_4, 95.1 g, 824.6 mmol, 0.65 equiv) en etanol (EtOH, 1.23 L) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó entonces hasta reflujo y se agitó a reflujo por 1 h antes de ser enfriada a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con etanol (2 L) y heptano/etanol (v/v 2/1, 2.1 L), y se secó en horno al vacío a 40 °C durante la noche para producir 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo sal de fosfato (534.8 g, 595.5 g teórico, 89.8% rendimiento) como sólidos cristalinos blancos. Para sal de fosfato: pf: 187 °C; análisis elemental para $C_{16}H_{20}N_7O_6PS$, Calc: C, 40.94; H, 4.29; N, 20.89; P, 6.60; S, 6.83; Encontrado: C, 40.65; H, 4.22; N, 20.71; P, 6.53; S, 6.95; FTIR (max, cm^{-1}): 3123 (-CH-), 2254 (CN), 1627 y 1441 (C=N heteroaromático), 1600 y 1559 (C=C heteroaromático), 1312 (-SO_2-); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, *J* = 3.5, 2.3 Hz), 7.08 (dd, 1H, *J* = 3.6, 1.5 Hz), 4.60 (d, 2H, *J* = 9.3, 9.2 Hz), 4.23 (d, 2H, *J* = 9.3, 9.2 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.23 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 152.3, 150.9, 149.4, 140.0, 129.7,

127.1, 122.2, 116.8, 113.1, 100.1, 58.6, 56.1, 43.3, 26.9, 7.5 ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (free base, MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 (M^+ + H).

Ejemplo 72. 3-(cianometil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de tert-Butilo (15).

A una suspensión de *tert*-butilo 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato (**9**, 417.2 g, 2.15 mol, 1.05 equiv) y 4-(1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**5**, 645 g, 2.04 mol) en acetonitrilo (4.9 L) se adicionó DBU (30.5 mL, 0.204 mol, 0.1 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a temperatura ambiente por 3 h. Después de aproximadamente 1 h, se obtuvo una solución clara, marrón. Cuando LCMS mostró que no quedaba material de partida, se adicionó gel de sílice (SiO_2, 1 Kg) y la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Este material, que contiene el producto deseado crudo (**15**), fue entonces cargado sobre una columna preempacada de sílica (SiO_2, 2.5 Kg) y la columna fue eluida con 60 – 80% de acetato de etilo/heptano. Las fracciones que contiene el producto deseado puro (**15**) se combinaron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite espeso que se agitó entonces en heptano a temperatura ambiente hasta que ocurrió la cristalización. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con heptano para producir *tert*-butilo 3-(cianometil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato (**15**, 1014.9 g, 1039.7 g teórico, 97.6% rendimiento) como un sólido blancos. Por **15**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 3.66 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.40 (s, 9H), 0.82 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.12 (s, 9H) ppm; $C_{25}H_{35}N_7O_3Si$ (MW, 509.68), LCMS (EI) *m/e* 510 (M^+ + H) y 532 (M^+ + Na).



Ejemplo 73. 2-(3-(4-(7-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (16).

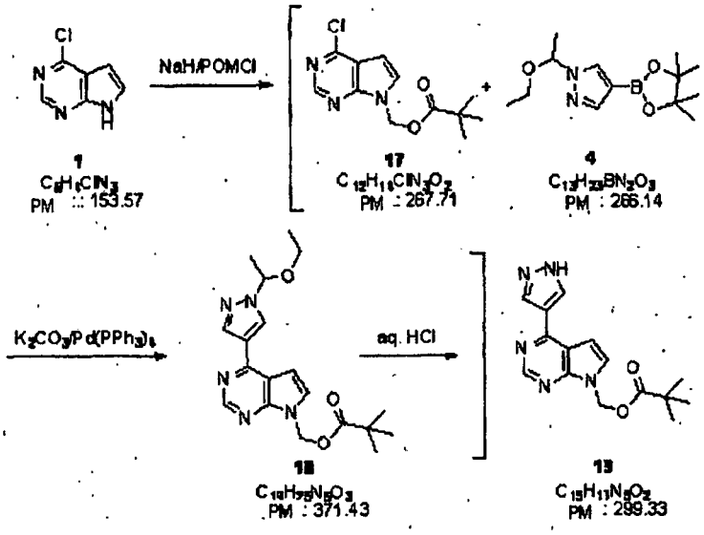
A una solución de *tert*-butilo 3-(cianometil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato (**15**, 389.6 g, 0.765 mol) en diclorometano (CH_2Cl_2, 7 L) se adicionó una solución de cloruro de hidrógeno (HCl) en dioxano (4 M, 1.15 L, 4.6 mol, 6.0 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 48 h. Cuando LCMS mostró que todo el material de partida había sido consumido, la mezcla de reacción se transfirió en porciones a un embudo de separación de 22 L que

contiene hidróxido de amonio acuoso (NH_4OH, aproximadamente 4% v/v, 2.5 L). Se liberó gas pero el embudo fue mantenido frío al tacto. Se agregaron periódicamente cubos de hielo como precaución. Una vez toda la mezcla de reacción se adicionó, la agitación continuó por aproximadamente 15 min. Se encontró que el pH de la capa acuosa era cercano a 11. Las dos capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con salmuera (2 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida hasta un volumen mínimo. Se adicionó heptano (aproximadamente 3 L) al residuo y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar 2-(3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo crudo (**16**, 268.2 g, 313.3 g teórico, 85.6% rendimiento) como un aceite color naranja que fue usado directamente para la reacción subsecuente sin purificación adicional. Para **16 crudo**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 1.9 (br. s, 1H), 0.99 (t, 2 H), 0.01 (s, 9H) ppm; $C_{20}H_{27}N_7OSi$ (MW, 409.56), LCMS (EI) *m/e* 410 ($M^+ + H$).

Ejemplo 75. 2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (12).

Método B. A una solución de 2-(3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo crudo (**16**, 423.7 g, 1.03 mol) en acetato de etilo (EtOAc, 6.5 L) a 0 - 5 °C se adicionó una solución de cloruro de etano sulfonilo ($EtSO_2Cl$, 117 mL, 1.23 mol, 1.2 equiv) en acetato de etilo (110 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 22 L y se lavó con agua (4 L), salmuera (2 L) y solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada ($NaHCO_3$, 2 L). Las capas acuosas combinadas fueron reextraidas con acetato de etilo (EtOAc, 2 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluido con diclormetano/acetato de etilo (100/0 a 0/100). Las fracciones que contiene el producto deseado puro (**12**) se combinaron y concentraron bajo presión reducida a un volumen mínimo antes de ser tratadas con heptano a temperatura ambiente. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con heptano para producir 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (**12**, 397 g, 516.7 g teórico, 76.8% rendimiento) como un sólido blanco, que fue encontrado idéntico al material preparado por el método A en cada aspecto comparable . Para **12**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 501.68), LCMS (EI) *m/e* 502 (M^+ + H).



Ejemplo 76. [4-(1*H*-Pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metilo pivalato (19). A un matraz de 3 L de fondo redondo de 4 bocas equipado con una barra de agitación, una septa, un termopar, un embudo de adición de 500 mL y la entrada de nitrógeno, secado en horno, se cargó hidruro de sodio sólido (NaH, 60 % en peso en aceite mineral, 32.82 g, 0.82 mol, 1.20 equiv) y 1,2-dimetoxietano anhidro (DME, 500 mL, 4.8 mol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 - 3 °C. A un matraz de fondo redondo de 1L, secado en horno, se cargó 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**1**, 105.0 g, 0.684 mol) y 1,2-dimetoxietano (DME, 750 mL, 7.2 mol) y la suspensión resultante fue agregada entonces por porciones a suspensión de hidruro de sodio en DME vía una cánula de paso ancho durante 30 minutos a 5 – 12 °C. La mezcla de reacción resultante era hetereogénea. Después de la adición, fue removido el baño frío y la mezcla fue gradualmente calentada a temperatura ambiente y dejada en agitación a temperatura ambiente por 1 hora antes de ser enfriada a 0 – 5 °C. Se añadió entonces pivalato de clorometilo (pivaloiloximetilo cloruro, POM-Cl, 112 ml, 0.752 mol, 1.1 equiv)

gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos con agitación a 0 – 5 °C. La adición de pivalato de clorometilo fue suavemente exotérmica y la temperatura de reacción subió hasta tanto como 14 °C. Después de adición de pivalato de clorometilo, el baño de enfriamiento fue removido y la mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 90 min. Cuando la reacción se podía considerar completa después de confirmar por HPLC, la mezcla de reacción cuidadosamente se congeló con agua (100 mL) y esta mezcla de reacción detenida, que contenía la clorodeazapurina cruda (**17**) protegida con POM, se usó directamente en la subsecuente reacción de acoplamiento de Susuki sin posterior manipulación y purificación.

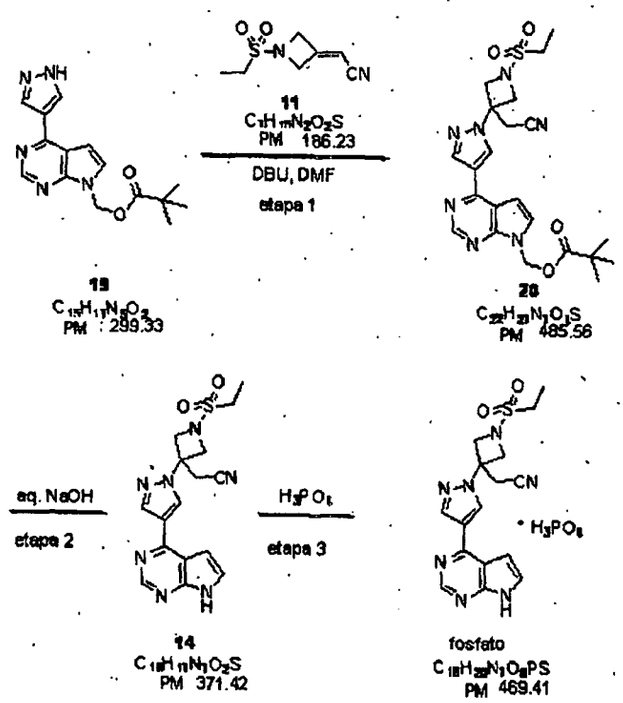
A la mezcla de reacción detenida, que contenía clorodeazapurina (**17**) cruda protegida con POM obtenida como se describe más arriba, se adicionó 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) –1*H*-pirazol (**4**, 200 g, 0.75 mol, 1.10 equiv) y carbonato de potasio sólido (K_2CO_3, 189 g, 1.37 mol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno a través de la solución por 15 minutos antes de ser tratada con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 7.9 g, 0.68 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo (aproximadamente 82 °C) por 10 horas. Cuando la reacción se podía considerar completa por TLC (1:1 hexanos/acetato de etilo) y LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 L) y agua (1 L). Las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 1 L) y salmuera (1 L) antes de ser concentradas bajo presión reducida para producir {4-[1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metilo pivalato crudo (**18**) como un aceite amarillo pálido, que fue directamente usado en la subsecuente reacción de desprotección sin purificación adicional.

Una solución de **18** crudo en THF (1 L, 12.3mol) se trató con una solución acuosa 4 N de HCl (500 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó subsecuentemente a temperatura ambiente por 5 h. Cuando la reacción se podía considerar completa, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 – 5 °C antes de que el pH fuera ajustado a 9 -10 con una solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso (NaOH) (2 L). La mezcla fue entonces concentrada bajo presión reducida para retirar la mayor parte del THF y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con agua (3 x 500

mL), y secó en horno al vacío para producir [4-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metilo pivalato (**19**, 157.5 g, 204.43 g teórico, 77% rendimiento para tres etapas) como sólidos blancuzcos, que fue encontrado como suficientemente puro (> 98 área% por HPLC) para hacer la reacción subsecuente sin purificación adicional. Para **19**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ13.42 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 6.21 (s, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) *δ* 177.74, 152.31, 152.09, 151.91, 139.52, 130.39, 120.51, 113.93, 101.91, 67.26, 38.98, 27.26 ppm; $C_{15}H_{17}N_5O_2$ (MW, 299.33), LCMS (EI) *m/e* 300 (M^+ + H).

Ejemplo 77. (4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metilo pivalato (20).

A una suspensión de [4-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metilo pivalato (**19**, 10.0 g, 33.4 mmol) y 2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno)acetonitrilo (**11**, 6.22 g, 33.4 mmol, 1.0 equiv) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF, 20 mL) se adicionó DBU (254 mg, 1.67 mmol, 0.05 equiv) gota a gota para mantener la temperatura de reacción entre 15 – 25 °C. Después de agregar DBU, la mezcla de reacción se hizo homogénea al cabo de 90 min. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Cuando HPLC mostró que la reacción se consideraba completa, la mezcla de reacción se congeló con agua (120 mL) y acetonitrilo (80 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por otros 30 min. Los sólidos fueron recogidos por filtración, se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (2/3 en volumen, 2 x 20 mL), y se secó en horno al vacío a 40 - 45 °C por 24 h para producir (4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metilo pivalato crudo (**20**, 14.5 g, 16.2 g teórico, 89.5 % rendimiento) como un sólido blanco, que fue encontrado ser suficientemente puro (> 98.0% por HPLC) para la reacción subsiguiente sin purificación adicional. Para **20**: ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.26 (s, 2H), 4.64 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz), 4.25 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz), 3.41 (s, 2H), 3.09 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.17 (s, 9H) ppm; $C_{22}H_{27}N_7O_4S$ (MW, 485.56), LCMS (EI) *m/e* 486 (M^+ + H).



Ejemplo 78. 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (14).

Método B. Una suspensión de (4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metilo pivalato (**20**, 1.0 g, 2.06 mmol) en metanol (MeOH, 5 mL) y tetrahidrofurano (THF, 20 mL) se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (NaOH, 2.3 mL, 2.3 mmol, 1.12 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 – 3 h. Cuando HPLC mostró que la reacción se podía considerar completa, la mezcla de reacción se congeló con agua (10 mL) y solución acuosa 1 N de HCl (0.2 mL) para ajustar pH a 7 – 7.5 a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 30 min antes de que los sólidos fueran recogidos por filtración. El sólido se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (2/3 en volumen, 2 x 4 mL) y se secó al vacío a 40 - 45 °C por 24 h para producir 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo crudo (**14**, 658 mg, 765 mg teórico, 86% rendimiento) como sólidos blancuzcos, que fue encontrado idéntico al material preparado por el Método A. Para **14** crudo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.09 (d, 1H),

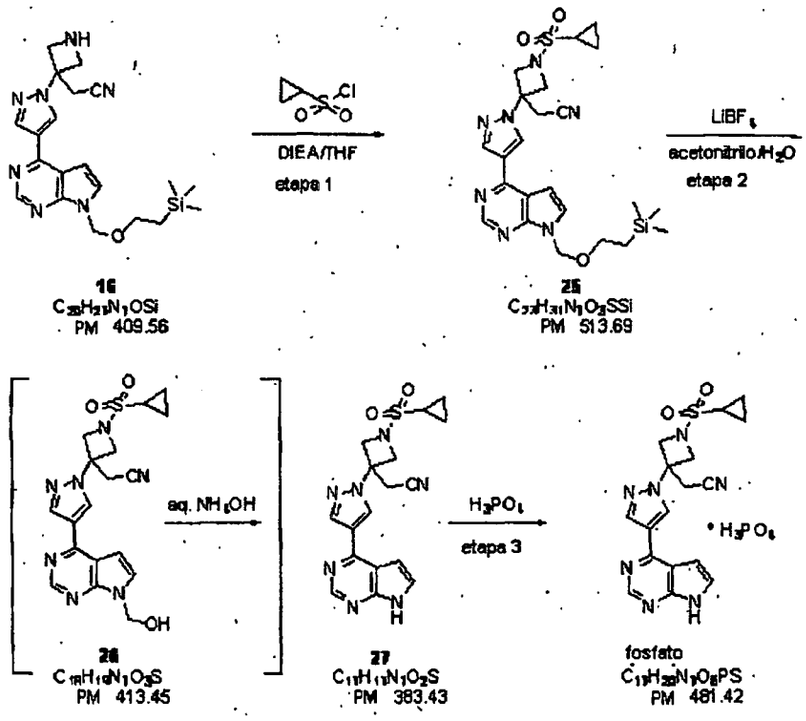
4.62 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm; $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 371.42), LCMS (EI) *m/e* 372 (M^+ + H).

Método C. Alternativamente, una suspensión de (4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo pivalato (**20**, 10.0 g, 20.6 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2.59 g, 61.8 mmol) en acetonitrilo (CH_3CN 40 mL) e isopropil alcohol (10 mL) se calentó a 45 – 50 °C por 6 horas. Cuando HPLC mostró que la reacción se podía considerar completa, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó ácido clorhídrico 1M en solución acuosa (41 mL) para ajustar el pH a 6 – 7 a temperatura más abajo de 25 °C. Después de la adición de ácido, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h y los precipitados fueron aislados por filtración. La torta húmeda se lavó con agua (50 mL) y se secó en un horno al vacío a 50 °C para dar 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo crudo (14, 6.0 g, 7.65 g teórico, 78% rendimiento) como un sólido blancuzco, que fue encontrado idéntico al material preparado por el Método A.

Ejemplo 79. {1-(ciclopropilsulfonil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (25).

A un matraz de fondo redondo de 2L secado en horno, equipado con agitador superior, una entrada de nitrógeno, una septa y un termopar se cargó tetrahidrofurano anhidro (THF, 800 mL), {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (**16**, 38.6 g, 94.2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 22.0 mL, 126 mmol, 1.34 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante fue entonces enfriada a 0 – 5 °C antes de ser cargada con cloruro de ciclopropanosulfonilo (14.3 mL, 134 mmol, 1.42 equiv) por porciones durante ocho minutos mediante una jeringa a 0 – 5 °C. Después de 10 minutos, el baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Cuando HPLC mostró que la reacción se había completado después de 22 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar aproximadamente 400 mL de solvente. El residuo se trató con acetato de etilo (EtOAc, 500 mL) y la solución resultante se lavó con solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (NaCl, 300 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (EtOAc, 150 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo (**25**) como un aceite ámbar. El producto crudo fue entonces purificado por cromatografía de columna instantánea (SiO_2, 50% a 70% acetato de etilo/hexano elución por gradiente)

para producir {1-(ciclopropilsulfonil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (**25**, 39.4 g, 48.4 g teórico, 81.4% rendimiento) como un aceite amarillo claro, que solidificó por reposo a temperatura ambiente al vacío. Para **25**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.63 (s, 2H), 4.66 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.84 (m, 1H), 1.01 (m, 4H), 0.82 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.12 (s, 9H) ppm; $C_{23}H_{31}N_7O_3SSi$ (MW, 513.69), LCMS (EI) *m/e* 514 (M^+ + H) y 536 (M^+ + Na).



Ejemplo 80. 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (27).

A un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con una barra de agitación, un condensador, un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó {1-(ciclopropilsulfonil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (**25**, 17.5 g, 34.1 mmol), acetonitrilo (254 mL) y agua (23.9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se cargó con terfluoroborato de litio sólido ($LiBF_4$, 32.6 g, 341 mmol, 10.0 equiv) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se

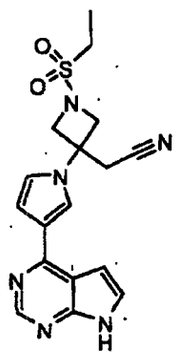
agitó a reflujo por 21 h. Cuando HPLC mostró que la primera etapa de la reacción de desprotección estaba completa, lo que produjo el correspondiente intermedio hidroximetilo **26**, la mezcla de reacción fue dejada en enfriamiento gradualmente a temperatura ambiente antes de que el pH de la solución se ajustara a 9 - 10 con una solución acuosa al 20% de NH_4OH (45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. Cuando HPLC mostró que la segunda etapa de la reacción de desprotección estaba completa, la mezcla de reacción se filtró a través de un paño de Celite y el paño de Celite se lavó con acetato de etilo (EtOAc, 50 mL). Los filtrados fueron entonces diluidos con una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (NaCl, 200 mL) y acetato de etilo (EtOAc, 200 mL). Las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (EtOAc, 200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$, 200 mL) y agua (200 mL). La solución acuosa combinada fue reextraída con acetato de etilo (EtOAc, 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron entonces sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo (**27**) como un sólido amarillo claro. El sólido crudo fue tratado entonces con acetonitrilo (200 mL) y la suspensión resultante fue calentada a 60 °C por 15 minutos antes de ser enfriada a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 60 minutos. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con un pequeño volumen de acetonitrilo para dar la primera recolección del producto deseado (**27**, 6.9 g). Los filtrados combinados fueron concentrados entonces para producir un sólido amarillo, que se trató con acetonitrilo (100 mL) y se calentó a 60 °C por 30 minutos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 60 minutos. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavaron con un pequeño volumen de acetonitrilo para dar la segunda recolección del producto deseado (**27**, 3.0 g). Los filtrados entonces se concentraron y el residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (SiO_2, elusión con 50% acetato de etilo/acetonitrilo) para dar la tercera recolección del producto deseado (**27**, 1.4 g). Esta reacción condujo a 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**27**, 11.3 g, 13.07 g teórico, 86.5% rendimiento global) como un sólido blancuzco. Para **27**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 12.16 (br. s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 3.6, 2.3 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 3.5, 1.4 Hz), 4.66 (d, 2H, J = 9.4 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.4 Hz),

3.69 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.01 (m, 4H) ppm; $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ (MW, 383.43), LCMS (EI) *m/e* 384 (M^+ + H).

Ejemplo 81. 2-(3-(4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo sal del ácido fosfórico.

A un matraz de fondo redondo de 1L con una barra de agitación, un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y un condensador se cargó 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (**27**, 11.3 g, 29.5 mmol) y acetonitrilo (275 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70 °C antes de ser cargada con etanol (EtOH, 150 mL) en tres porciones a 70 °C. La solución homogénea resultante se filtró hacia un matraz limpio de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador superior, un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y un condensador. La mezcla se calentó entonces hasta 67 °C produciendo de nuevo una solución homogénea Una solución de ácido fosfórico (H_3PO_4, 3.03 g, 30.9 mmol, 1.05 equiv) en etanol (EtOH, 30 mL) fue entonces cargada gota a gota a la solución durante diez minutos a 67 °C. La solución era aún homogénea después del final de la adición de la solución de ácido fosfórico en etanol solución. La mezcla de reacción resultante se agitó a 67 °C por 10 minutos antes de ser gradualmente enfriada a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 19 h. Los sólidos fueron recogidos por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 40 mL). La torta húmeda fue secada parcialmente bajo alto vacío y entonces transferida a un horno al vacío a 75 °C y secada hasta peso constante para producir fosfato de 2-(3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (12.0 g, 14.2 g teórico, 84.5% rendimiento) como un sólido blanco. Para el **Fosfato**: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 12.13 (br. s, 1H), 9.20 (br. s, 3H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J = 3.4, 2.3 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 3.6, 1.6 Hz), 4.65 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 9.7 Hz), 3.68 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.01 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 152.9, 151.6, 150.0, 140.6, 130.3, 127.7, 122.9, 117.3, 113.8, 100.7, 59.7, 57.1, 27.6, 25.4, 4.9 ppm; $C_{17}H_{20}N_7O_6PS$ (MW, 481.42; $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ para la base libre, MW, 383.43), LCMS (EI) *m/e* 384 (M^+ + H).

Ejemplo 82: (1-(Etilsulfonil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il)acetonitrilo



Etapa 1. 4-(1H-pirrol-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12.9 g, 45.4 mmol) (según preparación como en WO 2007/070514, Ej.65) y ácido [1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]borónico (Frontier Scientific) (10.4 g, 38.9 mmol) y carbonato de sodio (4.36 g, 41.2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 mL) y agua (35 mL) se desgasificó purgando con una corriente de nitrógeno por 20 minutos. Se añadió entonces Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2.25 g, 1.94 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo por 9 horas. A medida que transcurría la reacción de acoplamiento, el grupo protector TIPS era también removido lentamente. El solvente fue removido por evaporación rotatoria y el producto se purificó por cromatografía instantánea de columna, eluyendo con un gradiente de 10-50% acetato de etilo en hexano para producir el producto deseado (7 g, 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LCMS (M+H)+: 315.2.

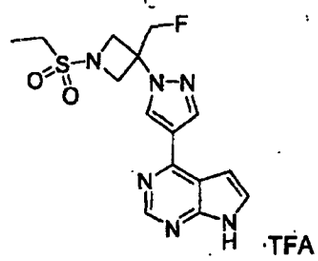
Etapa 2.

Una solución de 4-(1H-pirrol-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.100 g, 0.318 mmol) y [1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilideno]acetonitrilo (0.118 g, 0.636 mmol, preparado como en el Ejemplo 68) en acetonitrilo (1 mL) se trató con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (24 µL, 0.16 mmol). La mezcla fue agitada por 4 horas. El solvente fue evaporado. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado en solución, y entonces fue extraído con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y concentraron. El producto crudo se agitó con 25% TFA / DCM (8 mL) durante la noche. Los solventes fueron evaporados. El producto se agitó entonces con etilenediamina (0.3 mL) en metanol (5 mL). La modalidad

preparativa de HPLC-MS (eluyendo con un gradiente de metanol y agua que contenía 0.15% NH_4OH) se usó para purificar el producto.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); LCMS (M+H)+: 371.1.

Ejemplo 83: 4-{1-[1-(Etilsulfonil)-3-(fluorometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina sal del ácido trifluoroacético



Etapa 1 3-[fluoro(fenilsulfonil)metilen]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de fluorometil fenil sulfona (0.50 g, 2.9 mmol) y ácido fosforoclorhídico dietil éster (0.415 mL, 2.87 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL, 70 mmol) se adicionó 1.000 M de litio hexametildisilazida en tetrahidrofurano (6.2 mL, 6.2 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de que la mezcla fue agitada a -78 °C por 1 h, se adicionó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.378 g, 2.21 mmol) en tetrahidrofurano (1.3 mL, 16 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura del ambiente y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre una mezcla enfriada con hielo de EtOAc y cloruro de amonio sat. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% EtOAc en hexano, para dar el producto deseado (560 mg, 77.5%). LCMS calculada para $C_{15}H_{18}FNO_4SNa$(M+Na)+: m/z = 350.1; Encontrado (M+Na) 350.3.

Etapa 2 3-[fluoro(fenilsulfonil)metil]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilatp de tert-butilo

Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.40 g, 1.3 mmol), 3-[fluoro(fenilsulfonil)metilen]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.56 g, 1.7 mmol), y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.182 mL, 1.22 mmol) en acetonitrilo (6 mL, 100 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 3 h.

Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexano, para dar el producto deseado (820 mg, 100%). LCMS calculada para $C_{30}H_{40}FN_6O_5SSi(M+H)^+$: m/z = 643.3; Encontrado: 643.4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) □ 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.77 (1H, d, J = 45.6 Hz), 5.74 (2H, s), 4.93 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.73~4.58 (3H, m), 3.60 (2H, t, J = 8.1 Hz), 1.51 (9H, s), 0.98 (3H, t, J = 8.1 Hz), 0.07 (9H, s) ppm. ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) □ -181.84 (1F, d, J = 48.6 Hz) ppm.

Etapa 3. 3-(fluorometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de tert-butilo 3-[fluoro(fenilsulfonil)metil]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato (0.312 g, 0.485 mmol) y hidrógeno fosfato de disodio (1.38 g, 9.71 mmol) en metanol (7.5 mL, 180 mmol) se adicionó amalgama de mercurio sodio (2.17 g, 9.71 mmol), bajo nitrógeno, a -20 °C. La reacción fue agitada a -20 a 0 °C por 1 h, diluida con EtOAc, y entonces se congeló con cloruro de amonio sat.. La mezcla se filtró a través de Celite y el sólido recolectado se trató con azufre elemental en polvo para destruir el residuo de mercurio. Las capas filtradas fueron separadas y las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 80% EtOAc en hexano, para dar el producto deseado (120 mg, 49.2%). LCMS calculada para $C_{24}H_{36}FN_6O_3Si(M+H)^+$: m/z = 503.3; Encontrado: 503.2.

Etapa 4. 4-{1-[1-(etilsulfonil)-3-(fluorometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

3-(fluorometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.120 g, 0.239 mmol) se trató con 4.00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1.0 mL, 4.0 mmol) a temperatura ambiente por 1h, y entonces se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. LCMS (M+H) 403.4. A la sal de HCl cruda resultante en acetonitrilo (4 mL, 80 mmol) se adicionó trietilamina (0.0998 mL, 0.716 mmol) seguida por cloruro de etanosulfonilo (0.0317 mL, 0.334 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 min. Después de congelar con bicarbonato de sodio ac., la mezcla fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad. El residuo se usó

directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{21}H_{32}FN_6O_3SSi(M+H)+$: m/z = 495.2; Encontrado: 495.4.

Etapa 5. 4-{1-[1-(etilsulfonil)-3-(fluorometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

4-{1-[1-(Etilsulfonil)-3-(fluorometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.060 g, 0.12 mmol) se trató con 2 mL de TFA a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad. LCMS (M+H) 395.3. El residuo resultante se disolvió en 3 mL de metanol y se trató con etilenediamina (0.0811 mL, 1.21 mmol) a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se purificó por RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetona/agua que contiene 0.2% TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{15}H_{18}FN_6O_2S(M+H)+$ (base libre): m/z = 365.1; Encontrado: 365.3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.57 (1H, br s), 8.94 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 5.03 (2H, d, J = 46.8 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 9.0 y 2.7 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ -74.98 (3F, s), -225.56 (1F, t, J = 48.3 Hz) ppm.

Ejemplo A: Ensayo *in vitro* de quinasa JAK

Los compuestos aquí fueron probados en cuanto a la actividad inhibidora de objetivos JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104. Los dominios catalíticos de las JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) humanas con una etiqueta N-terminal His fueron expresados utilizando baculovirus en células *y* de insectos purificadas. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 fue probada midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado fue detectado por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Los IC_{50}s de los compuestos fueron medidos para cada quinasa en las reacciones que contenían la enzima , ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de regulador Tris (pH 7.8) con NaCl 100 mM, 5 mM DTT, y 0.1 mg/mL (0.01%) BSA. La concentración de ATP en las reacciones fue de 90 µM para Jak1, 30 µM para JAk2 y 3 µM para JAk3. Las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente por 1 hr y fueron entonces detenidas con 20 µL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 en regulador de prueba (Perkin Elmer, Boston, MA). El enlace del anticuerpo marcado con europio tuvo lugar en 40 minutos y la señal de HTRF fue medida en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Se

encontró que los compuestos de los Ejemplos 1-60, 82, y 83 tenían valores IC_{50} de menos de 60 nM para al menos uno de JAK1, JAK2, y JAK3.

Ejemplo B: Ensayos celulares

Uno o más compuestos fueron probados aquí en cuanto a la actividad inhibidora de objetivos JAK de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

Líneas celulares de cáncer dependientes de la citoquinas y por lo tanto señales de transducción de JAK/STAT, para el crecimiento, fueron colocadas en placa a 6000 células por pozo (formato de placa de 96 pozos) en RPMI 1640, 10% FBS, y 1 nG/mL de citoquina apropiada. Fueron adicionados los compuestos a las células en DMSO/medios (concentración final 0.2% DMSO) y se incubaron por 72 horas a 37 °C, 5% CO_2. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular fue establecido usando el CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) seguido por cuantificación en TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los efectos potenciales fuera del objetivo fueron medidos en paralelo usando una línea celular no conducida por JAK con la misma lectura de prueba. Todos los experimentos fueron realizados en duplicado.

Las líneas celulares anteriores pueden también ser usadas para examinar los efectos de compuestos sobre la fosforilación de quinasas JAK o sustratos potenciales corriente abajo tales como proteínas STAT, Akt, Shp2, o Erk. Estos experimentos pueden llevarse a cabo siguiendo durante la noche el consumo de citoquina, seguido por una breve preincubación con compuesto (2 horas o menos) y estimulación de citoquina de aproximadamente 1 hora o menos. Las proteínas son extraídas entonces de las células y analizadas por técnicas familiares para los formados en la técnica incluyendo Western blotting o ELISAs usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de supervivencia de las células tumorales o sobre los mediadores de la enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a los último, citoquinas tales como IL-6, IL-12, IL-23, o IFN pueden ser usadas para estimular la activación de JAK resultante en la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente en los perfiles transcripcionales (determinados por tecnología de arreglos o qPCR) o en la producción y/o secreción de proteínas, tal como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir los efectos mediados por la citoquina puede ser medida utilizando técnicas comunes a los formados en el arte.

Los compuestos aquí también pueden ser probados en modelos celulares designados en líneas celulares para probar la potencia y actividad de nuevos JAKs mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en desórdenes mieloides proliferativos. Estos experimentos utilizan frecuentemente células dependientes de citoquina de linaje hematológico (*e.g.* BaF/3) en las cuales las quinasas JAK tipo silvestre o mutante son expresadas ectópicamente (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al.* JBC 280:41893-41899). Los puntos finales incluyen los efectos de compuestos sobre supervivencia, proliferación y proteínas fosforiladas JAK, STAT, Akt, o Erk celulares.

Ciertos compuestos aquí han sido o pueden ser evaluados en cuanto a su actividad para inhibir la proliferación de células T. Tal ensayo puede considerarse como un segundo ensayo de proliferación conducida por citoquina (*i.e.* JAK) de supresión inmune o activación de la inhibición inmune. Lo que sigue es un breve bosquejo de cómo tales experimentos pueden llevarse a cabo. Las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs) se preparan a partir de muestras de sangre humana entera utilizando el método de separación Ficoll Hypaque y células T (fracción 2000) obteniéndose a partir de PBMCs por elutriación. Las células T humanas recién aisladas pueden ser mantenidas en medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) a una densidad de 2 x 10^6 células/ml a 37 °C por hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada por IL-2, las células T son tratadas primero con Fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/mL por 72h. Después de lavar una vez con PBS, 6000 células/pozo son colocadas en siembra en placas de 96 pozos y se tratan con compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en la presencia de 100 U/mL de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas son incubadas a 37 °C por 72h y el índice de proliferación es establecido usando reactivos CellTiter-Glo Luminescent siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos aquí pueden ser evaluados en modelos de xenoinjerto de tumor humanos en ratones con compromiso inmune. Por ejemplo, una variante tumorogénica de la línea INA-6 plasmacitoma puede ser usada para inocular subcutáneamente ratones SCID (Burger, R., *et al. Hematol* J. 2:42-53, 2001). Los animales que soportan tumores pueden ser repartidos en los grupos de tratamiento

con fármacos o vehículos y pueden administrarse diferentes dosis de los compuestos por un número cualquiera de las rutas usuales incluyendo la oral, i.p., infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral es seguido durante el tiempo usando calibradores. Además, las muestras de tumos pueden ser recolectadas en cualquier momento después del inicio del tratamiento para el análisis según se describe más arriba (Ejemplo B) para evaluar los efectos de los compuestos sobre la actividad de JAK y las rutas de señalización corriente abajo. Además, la selectividad de los compuestos puede establecerse usando modelos de tumor por xenoinjerto que son conducidos por otras quinasas conocidas (*e.g.* Bcr-Abl) tal como el modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Prueba de respuesta de hipersensibilidad retardada al contacto de murina con la piel

Los compuestos aquí también pueden ser probados en cuanto a su eficacia (para inhibir los obejtivos JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada a la murina causada por células T. La respuesta de hipersensibilidad del tipo retardada al contacto de murina con la piel (DTH) se considera como un modelo válido de dermatitis clínica por contacto, y otros desórdenes inmunes de la piel mediados por los linfocitos T, tales como psoriasis (*Immunol Today*. 1998 Jan;19(1):37-44). La DTH a la murina comparte múltiples características compuesto la psoriasis, incluyendo el infiltrado inmune, el incremento acompañante en citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queranocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis en la clínica son también inhibidores efectivos de la respuesta a DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

En los días 0 y 1, los ratones Balb/c son sensibilizados con una aplicación tópica en su abdomen afeitado, con el antígeno 2,4,dinitro-fluorobenceno (DNFB). En el día 5, se mide el espesor de las orejas usando un micrómetro de ingeniería. Esta medición es registrada y utilizada como línea base. Las dos orejas de los animales son entonces sometidas a una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 μL (10 μL sobre la pinna interna y 10 μL sobre la pinna externa) a una concentración de 0.2%. De 24 a 72 horas después de la aplicación, las orejas son medidas de nuevo. El tratamiento con los compuestos de prueba fue dado a lo largo de la sensibilización y las fases de la aplicación (día -1 a día 7) o antes y a lo largo de la fase de aplicación (usualmente después del medio día del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (en concentraciones diferentes) fue administrado bien

sistémicamente o tópicamente (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). Las eficacias de los compuestos de prueba son indicadas por una reducción del hinchamiento de las orejas en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que causan una reducción del 20% o más fueron considerados eficaces. En algunos experimentos, los ratones reciben aplicación, pero no sensibilización (control negativo).

El efecto inhibidor (inhibir la activación de las rutas JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede ser confirmado mediante el análisis inmunohistoquímico. La activación de las rutas JAK-STAT resulta en la formación y traslocación de factores funcionales de transcripción. Además, el influjo de las células inmunes y la proliferación incrementada de los queratinocitos también debería proveer cambios del perfil de expresión únicos en la oreja, que pueden ser investigados y cuantificados. Secciones de oreja fijadas en formalina y embebidas en parafina (recolectadas después de la fase de aplicación en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo de interactúe específicamente con STAT3 fosforilada (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de ratón son tratadas con compuestos de prueba, vehículos 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 transcripcionales similares, y tanto los compuestos de prueba como la dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. Tanto la aplicación sistémica como la tópica de los compuestos de prueba pueden producir efectos inhibidores, i.e., reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria *in vivo*

Los compuestos aquí pueden ser evaluados en modelos de roedores o no roedores diseñados para replicar una respuesta simple o compleja a la inflamación. Por ejemplo, los modelos de roedores de la artritis pueden ser usados para evaluar el potencial terapéutico de compuestos dosificados de manera preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen pero no se limitan a artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por coadyuvantes en ratas, y artritis inducida por anticuerpos de colágeno. Enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, myasentoncesia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratoria (asma), lupus, o colitis, también pueden ser utilizadas para evaluar el potencial

terapéutico de los compuestos aquí. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad investigadora y son familiares para los formados en la técnica (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Ejemplo F: Modelos animales para el tratamiento de Ojo Seco, Uveitis, y Conjuntivitis

Los compuestos pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos para los formados en la técnica incluyendo, pero no limitándose al modelo de glándula lacrimal de concanavalina en conejo (ConA), el modelo de ratón con escopolamina (subcutánea o transdérmica), el modelo de glándula lacrimal de ratón con Botulinumn, y cualquiera de un número de modelos autoinmunes espontáneos de roedores que resultan en disfunción de la glándula (e.g. NOD-SCID, MRL/lpr, o NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., Developmental Opthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Los puntos finales en estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificadas de la misma (Barabino et al.) que miden la producción de lágrimas. La actividad puede ser establecida dosificando a través de diversas rutas de administración (e.g., sistémica o tópica) la cual puede comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible.

Los compuestos pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos de uveitis conocidos para los formados en la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveitis autoinmune experimental (EAU) y uveitis inducida por endotoxinas (EIU). Los experimentos de EAU pueden ser llevados a cabo en conejo, rata o ratón y pueden involucrar inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, cualquiera de un cierto número de antígenos retinales puede ser usado para sensibilizar los animales a un inmunógeno relevante después de lo cual los animales pueden recibir aplicación ocular con el mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo e involucra administración local o sistémica de lipopolisacáridos en dosis subletales. Los puntos finales para ambos modelos EIU y EAU pueden incluir examen fundoscópico e histopatología entre otros. Estos modelos son revisados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad). La actividad es establecida dosificando vía múltiples rutas de administración (e.g.,

sistémica o tópica) la cual puede comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible. Algunos modelos listados más arriba también pueden desarrollar escleritis/episcleritis, corioditis, ciclitis, o iritis y son por lo tanto útiles en la investigación de la actividad potencial de los compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

Los compuestos también pueden ser evaluados en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos para los formados en la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedores que utilizan cobayas, ratas o ratones. Los modelos de cobaya incluyen los que utilizan inmunización activa o pasiva y/o protocolos de desafío inmune con antígenos tales como ovalbúmina o ambrosía (revisados en Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, el cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Los modelos de ratas y ratones son similares en diseño general a los de cobaya (también revisados por Groneberg). La actividad puede ser establecida dosificando vía múltiples rutas de administración (e.g., sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después de que exista una enfermedad medible. Los puntos finales para tales estudios incluyen, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de tejidos oculares tales como la conjuntiva.

Ejemplo G: Datos comparativos

La Tabla 3 más abajo provee datos de potencia para el compuesto del Ejemplo 1 en comparación con otros inhibidores de JAK descritos en US Pat. App. Pub. No. 2007/0135461.

Tabla 3

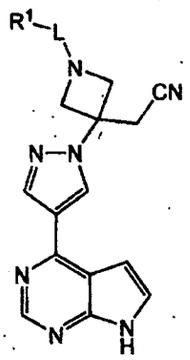
Compuesto	**JAK2** IC_{50} **(nM)**	**JAK1** IC_{50} **(nM)**	**INA-6** IC_{50} **(nM)**
Ejemplo 1	0.3	1.1	148
Ejemplo 82	0.3	1.3	NA
Ejemplo 83	1.5	5.5	NA
Comparativo 1	1.4	7.6	1138
Comparativo 2	1.2	2.2	505
Comparativo 3	22	93	1900
Comparativo 4	2.4	6.3	431
Comparativo 5	3.7	1	2250

Los datos de JAK1 y JAK2 en la Tabla 3 fueron obtenidos usando los procedimientos de ensayo in *vitro* descritos Ejemplo A más arriba. Los datos INA-6 en la Tabla 3 fueron obtenidos usando los procedimientos de ensayo celular del Ejemplo B más arriba, donde las células cancerosas usadas fueron células INA-6 (Burger et al., *The Hematology Journal* (2001), 2, 42-53). El Comparativo 1 corresponde al compuesto {1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil}acetonitrilo; El Comparativo 2 corresponde al compuesto {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil}acetonitrilo; El Comparativo 3 corresponde al compuesto 3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil}propanonitrilo; El Comparativo 4 corresponde al compuesto {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}acetonitrilo; y el Comparativo 5 corresponde al compuesto N'-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas aquí, serán evidentes para los expertos en la técnica, a partir de la descripción de más arriba. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque:

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo, y fenilo; y

R^4 es C_{1-6} alquilo, fenilo, o bencilo;

y por que cuando L es SO_2, R^1 es diferente de OR^4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es SO_2.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es CO.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilprop-1-ilo, 1-metilprop-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 F.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es C_{1-4} alquilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es etilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con F, metilo, o CN.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de entre tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es piridinilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es NR^2R^3 o OR^4.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es SO_2 y R^1 es C_{1-6} alquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:

{1-etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

1-ciclopropilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo;

1-[1-metilciclopropil carbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo;

1-[1-metilciclopropil sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo;

1-metilsulfonil3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-fenilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-isopropilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-propilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-butilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-tert-butilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

3-cianometil-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-sulfonamida;

{1-[1-metil-1H-pirazol-3-il sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-isobutilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-sec-butilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[5-metil-2-tienil sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[4-fluorofenil sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[3-fluorofenil sulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[2-fluorofenilsulfonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-piridin-3-ilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-piridin-2-ilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-ciclopropilcarbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

1-[1-metilciclopropilcarbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-ilacetonitrilo;

{1-benzoil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[6-metilpiridin-2-il carbonil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid in-3-il}acetonitrilo;

{1-piridin-3-ilcarbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-3-metilbenzoil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-4-metilbenzoil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

3-({3-cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}carbonil)benzonitrilo;

[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo l-1-il]-1-(2-tienilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;

[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)azetidin-3-il]acetonitrilo;

{1-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-isoxazol-5-ilcarbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-1H-pirazol-3-ilcarbonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3 -d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

isobutilo 3-cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato;

fenilo 3-cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato;

bencil 3-cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato; y

3-cianometil-N-fenil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

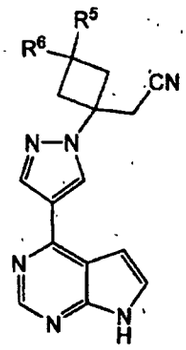
14. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es {1-etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque es {1-etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido fosfórico.

16. Una composición CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. La composición de la reivindicación 16 CARACTERIZADA porque es apropiada para administración tópica.

18. Un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque:

R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de entre H, F, CN, OH, C_{1-4} alquilo, benciloxi, C_{2-8} dialquilaminosulfonilo, y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados de entre F, OH, CN, y C_{1-4} alcoxi, y donde dicho heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo,

y por que cuando uno de R^5 y R^6 es OH, entonces el otro entre R^5 y R^6 es diferente de CN o F.

19. El compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque uno de R^5 y R^6 es H y el otro está seleccionado entre H, F, CN, OH, C_{1-4} alquilo, benciloxi, C_{2-8} dialquilaminosulfonilo, y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados de entre F, OH, CN, y C_{1-4} alcoxi, y donde dicho heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

20. El compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^5 y R^6 están seleccionados independientemente de entre H, F, CN, OH, y metilo.

21. El compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de entre H y CN.

22. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO porque es seleccionado de:

3-cianometil-N,N-dimetil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanosulfonamida;

3-isoxazol-3-il-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

{3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidn-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3-(3-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil}acetonitrilo;

1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3-hidroximetil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3-fluorometil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3-difluorometil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

2,2'-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3-diil]diacetonitrilo;

3-cianometil-1-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-cianometil-1-(metoximetil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-cianometil-1-(fluorometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

1,3-bis cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3,3-bis hidroximetil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3,3-bis fluorometil-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

2,2',2"-[1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutano-1,3,3-triil]triacetonitrilo;

3-hidroxi-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3-metil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

3,3-dimetil-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo; y

3-benciloxi-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutilacetonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

23. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO porque es 3-Cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO porque es cis-3-Cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO porque es trans-3-Cianometil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Una composición CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 18-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. La composición de la reivindicación 26 CARACTERIZADA porque es apropiada para administración tópica.

28. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune.

29. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad autoinmune es un desorden de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, myasthenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, o desorden autoinmune de la tiroides.

30. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

31. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad autoinmune es un desorden de la piel.

32. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque desorden de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación en la piel, picór en la piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto.

33. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar cancer.

34. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque dicho cáncer es un tumor sólido.

35. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cáncer de la tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático.

36. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque dicho cáncer es linfoma, leucemia, o mieloma múltiple.

37. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar una enfermedad de desorden mieloproliferativo.

38. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque dicho desorden mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielogénica crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinófilo (HES), mielofibrosis idiopática (IMF), o enfermedad sistémica de las células mamarias (SMCD).

39. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar una enfermedad de inflamatoria.

40. Uso del compuesto de las reivindicaciones 1-15 y 18 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar una enfermedad de rechazo de trasplante de órganos en un paciente.

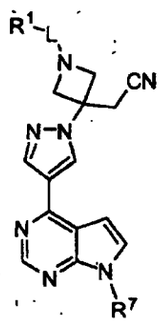
41. Uso del compuesto de la reivindicacion 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar artritis reumatoide.

42. Uso del compuesto de la reivindicacion 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar artritis reumatoide

43. Uso del compuesto de la reivindicacion 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar mielofibrosis primaria (PMF).

44. Uso del compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar mielofibrosis primaria (PMF).

45. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADO porque comprende tratar un compuesto de Fórmula Ia:



Ia

para retirar la unidad estructural R7, CARACTERIZADO porque :

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo y fenilo;

R^4 es C_{1-6} alquilo, fenilo, o bencilo; y

R^7 es un grupo protector;

y por que cuando L es SO_2, R^1 es diferente de OR^4.

46. El método de la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque R^7 es un grupo que es resistente a condiciones ácidas a temperatura ambiente.

47. El método de la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque R^7 es 2-trimetilsilil etoximetilo.

48. El método de la reivindicación 46 ó 47, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento comprende tratar con tetrafluoroborato de litio o trifluoroborato eterato, seguido por tratar con hidróxido de amonio.

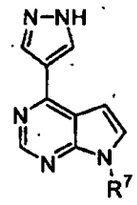
49. El método de la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque R^7 es N-pivaloiloximetilo.

50. El método de la reivindicación 46 o 49, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento comprende tratar con una base.

51. El método de la reivindicación 50, CARACTERIZADO porque dicha base es hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

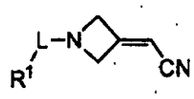
52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente el hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula I con ácido fosfórico para formar la sal de fosfato.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



Ib

con un compuesto de Fórmula Ic:



Ic

para formar dicho compuesto de Fórmula Ia.

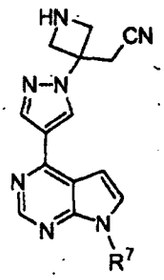
54. El método de la reivindicación 53, CARACTERIZADO porque dicho hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula Ib con dicho compuesto de Fórmula Ic se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de adición de Michael.

55. El método de la reivindicación 54, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es un haluro de tetraalquilamonio, tetraalquilhidróxido de amonio, guanidina, amidina, hidróxido, alcóxido, silicato, fosfato de metal alcalino, óxido, amina terciaria, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidrógeno fosfato de metal alcalino, fosfina, o sal de metal alcalino de un ácido carboxílico.

56. El método de la reivindicación 54, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es tetrametil guanidina, 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabiciclo(2.2.2) octano, hidróxido de amonio tert-butilo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fosfato de tripotasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato de potasio, trifenil fosfina, trietil fosfina, acetato de potasio, o acrilato de potasio.

57. El método de la reivindicación 54, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 52, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Id:



Id

con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 para formar dicho compuesto de Fórmula Ia; donde R^8 es un grupo saliente.

59. El método de la reivindicación 58, CARACTERIZADO porque R^8 es halógeno o C_{1-4} alcoxi.

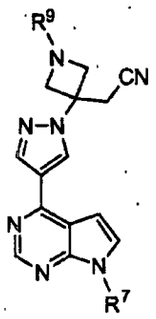
60. El método de la reivindicación 58, CARACTERIZADO porque R^8 es cloro.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, CARACTERIZADO porque dicho hacer reaccionar de dicho compuesto de Fórmula Id con dicho compuesto de fórmula R^8-L-R^1 se lleva a cabo en la presencia de una base.

62. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque dicha base es una amina terciaria.

63. El método de la reivindicación 61 CARACTERIZADO porque dicha base es diisopropiletilamina.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 58 a 63, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente tratar un compuesto de Fórmula Ie:



Ie

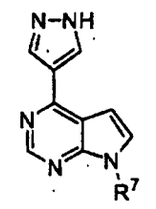
para retirar el grupo R9 formando en consecuencia dicho compuesto de Fórmula Id; donde R^9 es un grupo protector.

65. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO porque R^9 es C_{1-6} alcoxicarbonilo.

66. El método de la reivindicación 64, CARACTERIZADO porque R^9 es tert-butoxicarbonilo.

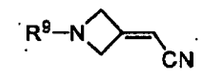
67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento de dicho compuesto de Fórmula Ie comprende tratar con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 67, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



Ib

con un compuesto de Fórmula If:



If

para formar dicho compuesto de Fórmula Ie.

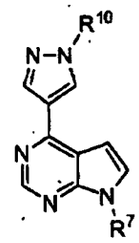
69. El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO porque dicho hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula Ib y dicho compuesto de Fórmula If se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de adición de Michael.

70. El método de la reivindicación 69, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es un haluro de tetraalquilamonio, tetraalquilhidróxido de amonio, guanidina, amidina, hidróxido, alcóxido, silicato, fosfato de metal alcalino, óxido, amina terciaria, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidrógeno fosfato de metal alcalino, fosfina, o sal de metal alcalino de un ácido carboxílico.

71. El método de la reivindicación 69, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es tetrametil guanidina, 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabiciclo(2.2.2) octano, tert-butilo hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fosfato de tripotasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato de potasio, trifenil fosfina, trietil fosfina, acetato de potasio, o acrilato de potasio.

72. El método de la reivindicación 69, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de adición de Michael es 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 57 y 68 a 72, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente tratar un compuesto de Fórmula Ig:



Ig

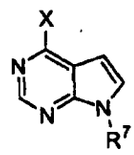
para retirar el grupo R10 formando en consecuencia dicho compuesto de Fórmula Ib; donde R^{10} es un grupo protector.

74. El método de la reivindicación 73, CARACTERIZADO porque R^{10} es un grupo que es desprotegido bajo condiciones ácidas a temperatura ambiente.

75. El método de la reivindicación 73, CARACTERIZADO porque R^{10} es 1-etoxi etilo.

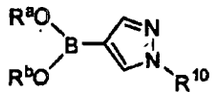
76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento de dicho compuesto de Fórmula Ig comprende tratar con una solución acuosa de desde aproximadamente 1 N hasta aproximadamente 5 N de ácido clorhídrico a una temperatura de desde aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 30 °C.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 a 76, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:



Ih

con un compuesto de Fórmula II:



II

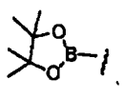
en la presencia de un catalizador de paladio y una base para formar dicho compuesto de Fórmula Ig; CASA por que:

X es un grupo tosilato, un grupo triflato, yodo, cloro, o bromo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente H o C_{1-6} alquilo; o

R^a y R^b, junto con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos y el átomo de boro, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos C_{1-4} alquilo.

78. El método de la reivindicación 77, CARACTERIZADO porque R^a y R^b, junto con los átomos de oxígeno a los cuales están unidos y el átomo de boro, forman la unidad estructural:



79. El método de la reivindicación 77 o 78, CARACTERIZADO porque X es cloro, bromo, o yodo.

80. El método de la reivindicación 77 o 78, CARACTERIZADO porque X es cloro.

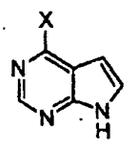
81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 77 a 80, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de paladio es tetrakistrifenilfosfina de paladio(0) o tetrakistri-o-tolilfosfina de paladio(0).

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 77 a 80, CARACTERIZADO porque dicho catalizador de paladio es tetrakistrifenilfosfina de paladio(0).

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 77 a 82, CARACTERIZADO porque dicha base es un carbonato de metal alcalino.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 77 a 82, CARACTERIZADO porque dicha base es carbonato de potasio.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 77 a 84, CARACTERIZADO porque comprende proteger un compuesto de Fórmula Ir:



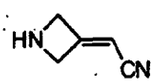
Ir

con un grupo R^7.

86. El método de la reivindicación 85, CARACTERIZADO porque R^7 es 2-trimetilsilil etoximetilo.

87. El método de la reivindicación 85, CARACTERIZADO porque R^7 es N-pivaloiloximetilo.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 57 y 73-87; CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Ik:



Ik

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 en la presencia de una base para formar dicho compuesto de Fórmula Ic; donde R^8 es un grupo saliente.

89. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO porque R^8 es halógeno o C_{1-4} alcoxi.

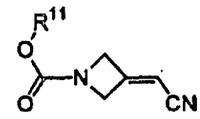
90. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO porque R^8 es cloro.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 91, CARACTERIZADO porque dicha base es una amina terciaria.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 91, CARACTERIZADO porque dicha base es diisopropiletilamina.

93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 92, CARACTERIZADO porque dicha sal de dicho compuesto de Fórmula Ik es la sal de clorhidrato.

94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 93, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente tratar un compuesto de Fórmula Im:



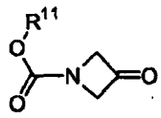
Im

para retirar dicha unidad estructural -C(=O)OR^{11} formando en consecuencia dicho compuesto de Fórmula Ik; donde R^{11} es C_{1-6} alcoxicarbonilo.

95. El método de la reivindicación 94, CARACTERIZADO porque R^{11} es tert-butoxicarbonilo.

96. El método de la reivindicación 94 o 95, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento de dicho compuesto de Fórmula Im comprende tratar con ácido clorhídrico acuoso.

97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 94 a 96, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula In:

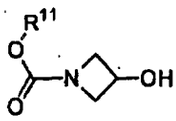


In

con un reactivo tipo Wittig que contiene un grupo cianometilo o cianometilo ilida para formar dicho compuesto de Fórmula Im.

98. El método de la reivindicación 97, CARACTERIZADO porque dicho reactivo de Wittig es dietil cianometil fosfonato.

99. El método de la reivindicación 96 o 97, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente tratar un compuesto de Fórmula Io:

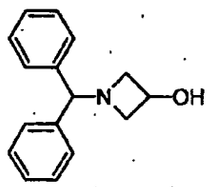


Io

con un componente de agente oxidante para formar dicho compuesto de Fórmula In.

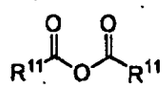
100. El método de la reivindicación 99, CARACTERIZADO porque dicho componente de agente oxidante comprende 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil y hipoclorito de sodio.

101. El método de la reivindicación 99 o 100, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente tratar un compuesto de Fórmula Ip:



Ip

con un compuesto de Fórmula Iq:



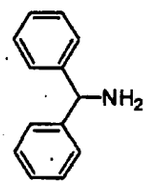
Iq

bajo condiciones de hidrogenación catalítica para formar dicho compuesto de Fórmula Io.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 101, CARACTERIZADO porque dichas condiciones de hidrogenación catalítica comprenden hidrógeno gas y un catalizador de paladio sobre carbono.

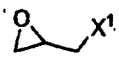
103. El método de acuerdo con la reivindicación 101 o 102, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ir:



Ir

con un compuesto de Fórmula Is:



Is

para formar la sal de haluro de dicho compuesto de Fórmula Ip; y

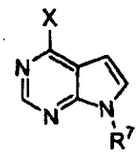
(b) tratar dicha sal de dicho compuesto de Fórmula Ip con una base para formar dicho compuesto de Fórmula Ip;

donde X^1 es halógeno.

104. El método de acuerdo con la reivindicación 103, CARACTERIZADO porque X^1 es cloro.

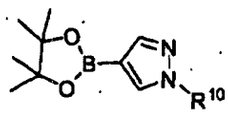
105. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:

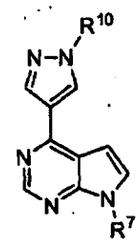


Ih

con un compuesto de fórmula:

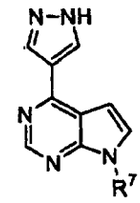


en la presencia de tetrakis-trifenilfosfina de paladio(0) y un carbonato de metal alcalino base para formar un compuesto de Fórmula Ig:



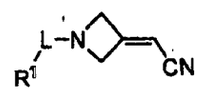
Ig ;

(b) tratar dicho compuesto de Fórmula Ig para retirar el grupo R^{10} para formar un compuesto de Fórmula Ib:



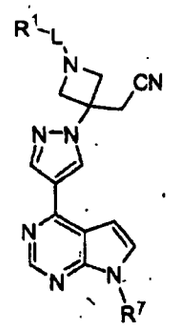
Ib ;

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula Ib con un compuesto de Fórmula Ic:



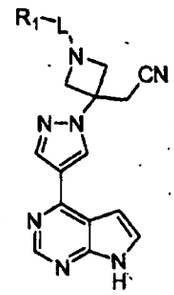
Ic

en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno para formar dicho compuesto de Fórmula Ia:



Ia

(d) tratar dicho compuesto de Fórmula Ia para retirar el grupo R^7 para formar un compuesto de Fórmula I:



I

donde:

L es SO_2;

R^1 es C_{1-6} alquilo;

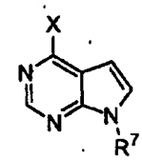
R^7 es 2-trimetilsilil etoxietilo o 2-pivaloiloximetilo;

R^{10} es 1-etoxi etilo; y

X es cloro.

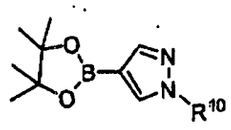
106. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ih:

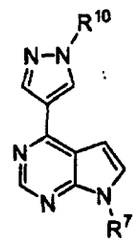


Ih

con un compuesto de fórmula:

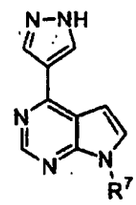


en presencia de tetrakis-trifenilfosfina de paladio(0) y un carbonato de metal alcalino o hidrógeno carbonato de metal alcalino base para formar un compuesto de Fórmula Ig:



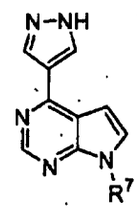
Ig ;

(b) tratar dicho compuesto de Fórmula Ig para retirar el grupo R^{10} para formar un compuesto de Fórmula Ib:



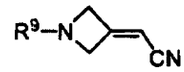
Ib ;

(c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ib:



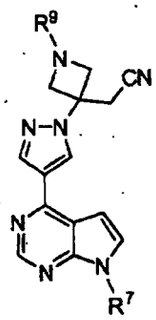
Ib

con un compuesto de Fórmula If:



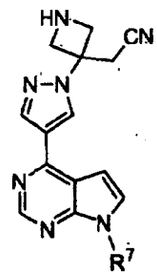
If

en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno para formar un compuesto de Fórmula Ie:



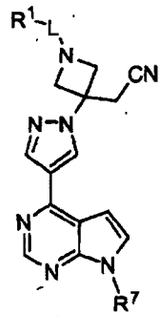
Ie ;

(d) tratar dicho compuesto de Fórmula Ie para retirar el grupo R^9 formando en consecuencia un compuesto de Fórmula Id:



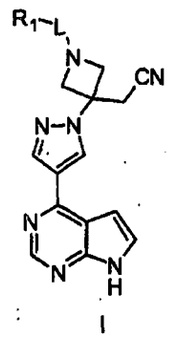
Id

(e) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula Id con un compuesto de fórmula R^8-L-R^1 para formar un compuesto de Fórmula Ia:



Ia ;

(f) tratar dicho compuesto de Fórmula Ia para retirar el grupo R^7 para formar un compuesto de Fórmula I:



I

donde:

L es SO_2;

R^1 es C_{1-6} alquilo;

R^7 es 2-trimetilsilil etoxietilo o 2-pivaloiloximetilo;

R^8 es cloro;

R^9 es tert-butoxicarbonilo;

R^{10} es 1-etoxi etilo; y

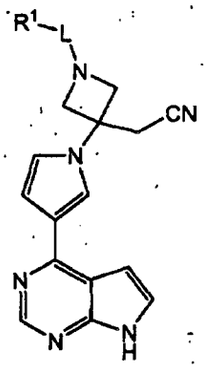
X es cloro.

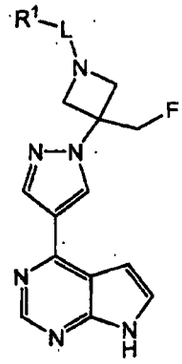
107. El método de la reivindicación 105 o 106, CARACTERIZADO porque dicho compuesto es {1-(Etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo.

108. El método de la reivindicación 105 o 106, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente el hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula I con ácido fosfórico para formar la sal de fosfato.

109. El método de la reivindicación 108, CARACTERIZADO porque dicho compuesto es {1-etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo sal del ácido fosfórico.

110. Un compuesto de Fórmula III o IV:





III IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque:

L es SO_2 o CO;

R^1 es C_{1-6} alquilo C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR^2R^3, o OR^4, donde dicho alquilo cicloalquilo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, CN, y C_{1-4} alquilo;

R^2 y R^3 son seleccionados independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo y fenilo; y

R^4 es C_{1-6} alquilo, fenilo, o bencilo;

donde cuando L es SO_2, R^1 es diferente de OR^4.

111. El compuesto de la reivindicación 110, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es SO_2.

112. El compuesto de la reivindicación 110, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es CO.

113. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilprop-1-ilo, 1-metilprop-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 F.

114. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es C_{1-4} alquilo.

115. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es etilo.

116. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquilo.

117. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con F, metilo, o CN.

118. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de entre tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo.

119. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es piridinilo.

120. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R^1 es NR^2R^3 o OR^4.

121. El compuesto de la reivindicación 110, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque L es SO_2 y R^1 es C_{1-6} alquilo.

122. El compuesto de la reivindicación 110 CARACTERIZADO porque es seleccionado de:

{1-etilsulfonil-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo; y

4-{1-[1-(Etilsulfonil)-3-(fluorometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

123. Una composición CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 110-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

124. La composición de la reivindicación 123 CARACTERIZADA porque es apropiada para administración tópica.

125. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune.

126. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a la reivindicación 125, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

127. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a la reivindicación 125, CARACTERIZADO porque dicha enfermedad autoinmune es un desorden de la piel.

128. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar cáncer.

129. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento para tratar desorden mieloproliferativo.

130. Uso del compuesto de las reivindicaciones 110-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a la reivindicación 129, CARACTERIZADO porque dicho desorden mieloproliferativo (MPD) es polycythemia

vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielogénica crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hiperesinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF), o enfermedad sistémica de las células mamarias (SMCD).

DERIVADOS DE AZETIDINA Y CICLOBUTANO COMO INHIBIDORES DE JAK

RESUMEN

La presente invención se relaciona con derivados de azetidina y ciclobutano, así como sus composiciones, métodos de uso, y procesos para su preparación, los cuales son inhibidores de JAK útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a JAK incluyendo, por ejemplo, desórdenes inflamatorios y autoinmunes, así como cáncer.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference 204430167WO1	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/US2009/036635	International filing date *(day/month/year)* 10 March 2009 (10.03.2009)	Priority date *(day/month/year)* 11 March 2008 (11.03.2008)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant INCYTE CORPORATION		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 14 September 2010 (14.09.2010)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne e-mail: pt04.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/036635	10.03.2009	11.03.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Seelmann, Ingo Telephone No. +49 89 2399-7480

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/036635

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-130
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-130
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-130
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Claims 28-44 and 125-130 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: US 2007/135461 A1
D2: WO 2007/117494 A

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). D1 and D2 disclose in claim 1 generic formula which appear to overlap with the presently claimed compounds. An overlap occurs i.a. with the following definitions of claim 1 of D1: R1, R2 and R3=H, T,U,V-ring=pyrazole, n=0, Z=Cy1=(hetero)cycloalkyl substituted with haloalkyl or cyanoalkyl **and** substituted with C(O)Rb" or SO2Rb" with various Rb" corresponding to R1 of the application. The essential structural difference between the claimed compounds and those exemplified in D1 and D2 resides in the azetidine or cyclobutylacetonitrile group, therefore in both cases a novel selection can be acknowledged.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

The closest state of the art for the present application is represented by D1 or D2. Both disclose structurally similar compounds having the same qualitative properties which do not fall under the present application because of the above mentioned difference, only. In the present application, such a structural variation is alleged to lead to further derivatives with the same qualitative activity/properties as those described in D1/D2. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed

that this problem has been solved by the claimed compounds. However, since the claimed compounds are considered as a selection from the group of compounds covered in D1 and D2, the problem underlying the present application cannot be seen in the provision of further novel derivatives, because the proposed solution would be seen as obvious. Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new derivatives having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D1). The present application contains on page 155 a table with some comparative data vis-a-vis compounds of D1. Based on this information an inventive step could be acknowledged for some of the compounds I and III, however not for the full claimed scope and not for compounds of formula II, for which comparative tests have not been provided and not for compounds of formula IV, for which the comparative tests do not demonstrate an unexpectedly improved activity.

The reasons for the provisos in claims 1, 18 and 110 are unclear (Article 6 PCT). If the applicant knows of any relevant prior art which these provisos are intended to exclude, this should be made clear in the answer to this communication. Any excluded prior art should be indicated in the description.

D1 should be cited on page 2 of the application not as US serial number but as US publication number (as has correctly been done on page 155).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
204430167WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2009/036635	10/03/2009	11/03/2008
Applicant		
INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/036635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/135461 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 14 June 2007 (2007-06-14) cited in the application paragraph [0002]; claim 1; examples 67,68d,69b,271,742,743	1-130
X	WO 2007/117494 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; MESSERSMITH DAVID [US]; MALTAI) 18 October 2007 (2007-10-18) paragraph [0100]; claim 1; examples 250,251	1-130

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2009	03/06/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/036635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007135461 A1	14-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
		AU 2006326548 A1	21-06-2007
		CA 2632466 A1	21-06-2007
		EC SP088540 A	30-07-2008
		EP 1966202 A1	10-09-2008
		KR 20080079677 A	01-09-2008
		WO 2007070514 A1	21-06-2007
WO 2007117494 A	18-10-2007	AU 2007235487 A1	18-10-2007
		CA 2648250 A1	18-10-2007
		EP 2001884 A1	17-12-2008
		US 2009088445 A1	02-04-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/036635	10.03.2009	11.03.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office	see form PCT/ISA/210	Seelmann, Ingo

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/036635

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/036635

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-130
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-130
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-130
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Claims 28-44 and 125-130 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: US 2007/135461 A1
D2: WO 2007/117494 A

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). D1 and D2 disclose in claim 1 generic formula which appear to overlap with the presently claimed compounds. An overlap occurs i.a. with the following definitions of claim 1 of D1: R1, R2 and R3=H, T,U,V-ring=pyrazole, n=0, Z=Cy1=(hetero)cycloalkyl substituted with haloalkyl or cyanoalkyl **and** substituted with C(O)Rb" or SO2Rb" with various Rb" corresponding to R1 of the application. The essential structural difference between the claimed compounds and those exemplified in D1 and D2 resides in the azetidine or cyclobutylacetonitrile group, therefore in both cases a novel selection can be acknowledged.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

The closest state of the art for the present application is represented by D1 or D2. Both disclose structurally similar compounds having the same qualitative properties which do not fall under the present application because of the above mentioned difference, only. In the present application, such a structural variation is alleged to lead to further derivatives with the same qualitative activity/properties as those described in D1/D2. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed

that this problem has been solved by the claimed compounds. However, since the claimed compounds are considered as a selection from the group of compounds covered in D1 and D2, the problem underlying the present application cannot be seen in the provision of further novel derivatives, because the proposed solution would be seen as obvious. Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new derivatives having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D1). The present application contains on page 155 a table with some comparative data vis-a-vis compounds of D1. Based on this information an inventive step could be acknowledged for some of the compounds I and III, however not for the full claimed scope and not for compounds of formula II, for which comparative tests have not been provided and not for compounds of formula IV, for which the comparative tests do not demonstrate an unexpectedly improved activity.

The reasons for the provisos in claims 1, 18 and 110 are unclear (Article 6 PCT). If the applicant knows of any relevant prior art which these provisos are intended to exclude, this should be made clear in the answer to this communication. Any excluded prior art should be indicated in the description.

D1 should be cited on page 2 of the application not as US serial number but as US publication number (as has correctly been done on page 155).

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-118687- -00000-0000
Fecha: 2010-09-24 16:53:00 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
INCYTE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	10 118687
	Solicitud internacional	PCT/US2009/036635
	Fecha inicio fase nacional	11/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14082

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2010.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
INCYTE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	10 118687
	Solicitud internacional	PCT/US2009/036635
	Fecha inicio fase nacional	11/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14083

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

29 OCT. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia