SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-134023- -00000-0000

Fecha: 2013-05-31 16:14:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **INCYTE CORPORATION**

DOMICILIO WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 MAY 2013

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 13-134023- -00000-0000

Fecha: 2013-05-31 16:14:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

licación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**(12) TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2011/061374	**Fecha**	18/11/11
Publicación Internacional No.	WO 2012/068450 A1	**Fecha**	24/05/12

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07D 471/04

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. **INCYTE CORPORATION**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Wilmington	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Delaware	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware,
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		Estados Unidos de América.

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RODGERS	James D.	Estados Unidos de América
2. ZHU	Wenyu	China
3. SHAO	Lixin	China
4. GLENN	Joseph	Estados Unidos de América
5. SHEPARD	Stacey	Estados Unidos de América

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Pennsylvania	Landenberg	1. 2 Hillside Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350, Estados Unidos de América.
	Pennsylvania	Media	2. 21 Abel Place, Media, Pennsylvania 19063, Estados Unidos de América.
	Delaware	Newark	3. 22 Golf View Drive, Apt. A5, Newark, Delaware 19702, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Mount Royal	4. 103 Deer Horn Drive, Mount Royal, New Jersey 08061, Estados Unidos de América.
	Delaware	Wilmington	5. 2200 C Inglewood Road, Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/415,705	10/11/19

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Conciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0045949	Fecha 14-05-2013

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:381
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 47
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

4
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0045949

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2013 - 14:03:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292780	14/05/2013	12.120.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-134023- -00000-0000

Fecha: 2013-05-31 16:14:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2013 / 05 / 31 / (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-134023-0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexan CD

Pathy

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-134023- -00000-0000

Fecha: 2013-05-31 16:14:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES**

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)**

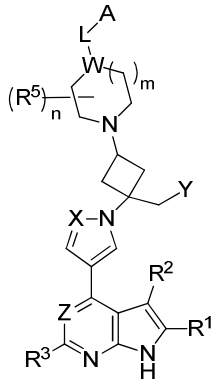
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

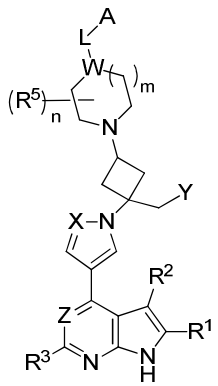
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ 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

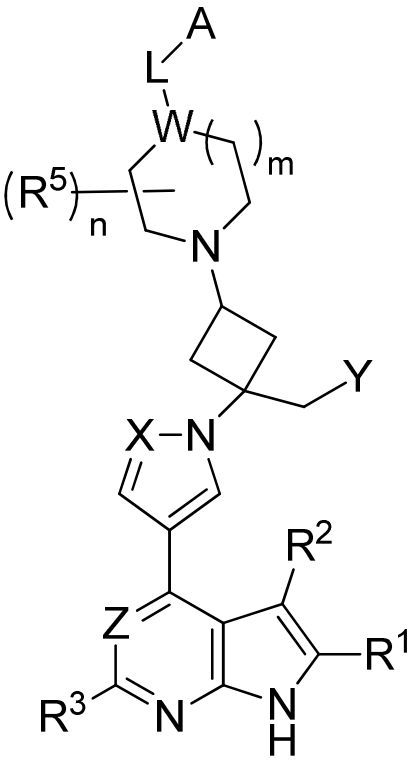
Completa ☐ Incompleta ☐



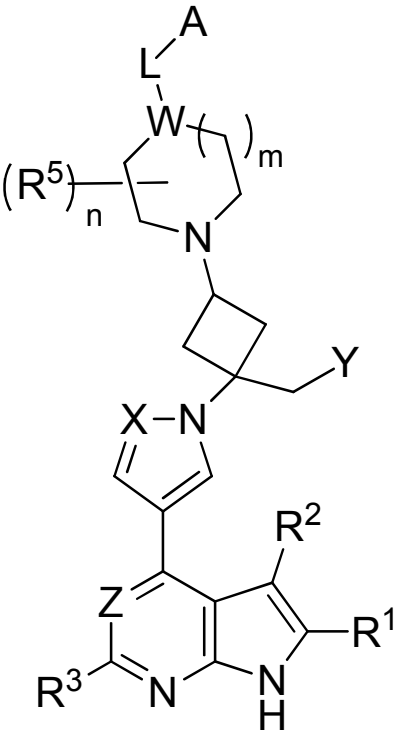
I



I



I

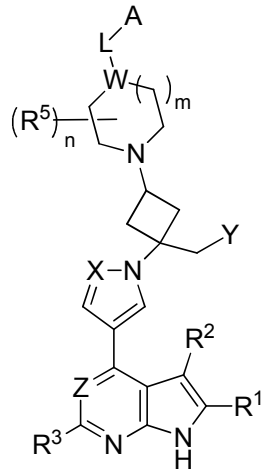


I

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I:



I

en donde X, Y, Z, L, A, R^5, n y m se definen con anterioridad, así como sus composiciones y métodos de uso que modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAKs que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, cáncer y otras enfermedades.

SECTOR: La presente invención pertenece al sector de la química farmacéutica, y está dirigida a pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I, y a sus composiciones farmacéuticas, las cuales modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs).

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional U.S. N.º 61/415.705, presentada el 19 de noviembre de 2010, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención provee pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo, así como sus composiciones y métodos de uso, que modulan la actividad de las Janus quinasas (JAKs) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAKs que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteína quinasas (PKs) regulan diversos procesos biológicos que incluyen el desarrollo de las células, su supervivencia y diferenciación, la formación de los órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación y regeneración de los tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas también desempeñan papeles especializados en un huésped de enfermedades humanas, que incluyen el cáncer. Las citoquinas, que son polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas trayectorias que intervienen en la respuesta inflamatoria del huésped frente a la sepsis. Las citoquinas influyen sobre la diferenciación de las células, sobre su proliferación y activación, y pueden modular las respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias de manera de permitir que el huésped reaccione adecuadamente frente a los agentes patógenos. La señalización de un amplio espectro de citoquinas implica la familia de las Janus quinasas (JAK) de la proteína tirosina quinasa y de Transductores de

Señales y Activadores de Transcripción (STATs). Existen JAKS de mamíferos conocidas: JAK1 (Janus quinasa–1), JAK2, JAK3 (también conocida como Janus quinasa, leucocito; JAKL; y L–JAK), y TYK2 (proteína tirosina quinasa 2).

Las respuestas inmune e inflamatoria estimuladas por citoquina contribuyen a la patogénesis de enfermedades: las patologías tales como el SCID (inmunodeficiencia severa combinada) surgen debido a la supresión del inmunosistema, mientras que una respuesta inmune/inflamatoria hiperactiva o inadecuada comprende la patología de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al*. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16–32).

Las deficiencias en la expresión de los JAKs se asocian con muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones –/– Jak1–/– son anormalmente pequeños en el momento de su nacimiento, no amamantan, y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373–83). Los embriones de Jak2–/– ratón son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 postcoito debido a la ausencia de una eritropoyesis definitiva.

Se cree que la trayectoria JAK/STAT, y en particular la totalidad de las cuatro JAKs, desempeñan un rol en la patogénesis de la respuesta asmática, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Múltiples citoquinas que señalan a través de JAKs han sido relacionadas con enfermedades/condiciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, tales como las que afectan la nariz y los senos (por ejemplo, rinitis y sinusitis) tanto si se trata de reacciones que son alérgicas en el sentido clásico como no. La trayectoria JAK/STAT también se ha asociado con enfermedades/condiciones inflamatorias de los ojos y con respuestas alérgicas crónicas.

La activación del JAK/STAT en los cánceres puede tener lugar por estimulación de citoquina (por ejemplo IL–6 o GM–CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de JAK tales como SOCS (señalización o supresor de citoquina) o PIAS (proteína inhibidora de STAT activada) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasm*. 49:349–355, 2002). La activación de la señalización de STAT, así como también de otras trayectorias flujo abajo de JAKs (por ejemplo, Akt), ha sido relacionada con un pronóstico pobre en muchos tipo de cáncer (Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474–2488, 2000). Los elevados niveles de citoquinas circulantes que señalan por intermedio de JAK/STAT desempeñan algún rol causal en la caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de la JAK puede ser beneficiosa para los pacientes de cáncer por razones que van más allá de una potencial actividad antitumor.

La JAK2 tirosina quinasa puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM) (Levin, *et al., Cáncer Cell*, vol. 7, 2005: 387–397). La inhibición de la JAK2V617F quinasa disminuye la proliferación de las células hematopoyéticas, lo que sugiere la JAK2 como un potencial objetivo para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET, y MMM.

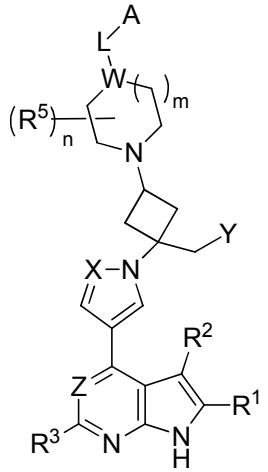
La inhibición de las JAKs puede beneficiar a los pacientes que sufren de inmuno trastornos de la piel tales como soriasis y la sensibilización de la piel. Se cree que el mantenimiento de la soriasis depende de una cantidad de citoquinas inflamatorias además de diversas quimioquinas y factores del crecimiento (JCI, 113:1664–1675), muchos de los cuales señalan a través de JAKs (*Adv Pharmacol.* 2000; 47:113–74).

Conforme a ello, se buscan ampliamente inhibidores de Janus quinasas o quinasas relacionadas. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, incluyendo pirrolopiridinas y pirrolopirimidinas, se informan en la patente U.S. N.º de serie 11/637.545, presentada el 12 de diciembre de 2006.

Por lo tanto, se necesitan de manera continua agentes nuevos o mejorados que inhiben las quinasas tales como las JAKs, a efectos de desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más efectivos destinados a aumentar o suprimir las inmune trayectorias o las trayectorias inflamatorias (tales como los agentes inmunosupresores para los trasplantes de órganos), así como también agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes y de enfermedades en las que interviene una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiple), y algunas inmunorreacciones (por ejemplo, sarpullido de piel o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la invención, así como sus composiciones y métodos descritos en la presente están orientados hacia dichas necesidades y otras finalidades.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee, entre otros, compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde A, L, W, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^5, n y m se definen en la presente.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I tal como se describe en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona métodos de modulación de una actividad de JAK1 que comprenden poner en contacto a JAK1 con un compuesto de la fórmula I tal como se describe en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con expresión anormal de quinasas o actividad en un paciente por administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I tal como se describe en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea, un rechazo a un órgano trasplantado en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I tal como se describe en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula I tal como se describe en la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en la presente para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, una enfermedad de resorción ósea, o un rechazo a un órgano trasplantado.

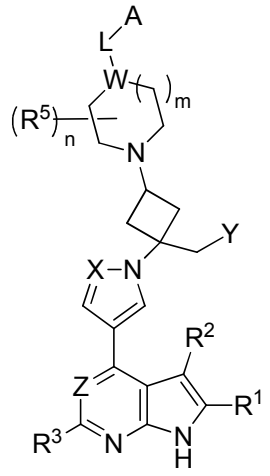
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula I tal como se describe en la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en métodos de modulación de una JAK1.

La presente invención también proporciona usos de compuestos de la fórmula I tal como se describe en la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos para usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, una enfermedad de resorción ósea o rechazo de trasplante de órgano.

La presente invención también proporciona uses de compuestos de la fórmula I tal como se describe en la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos para usar en métodos de modulación de una JAK1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, *inter alia*, un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

X es CH o N;

Y es H, ciano, halo, alquilo $C_{1–3}$ o haloalquilo $C_{1–3}$;

Z es CR^4 o N;

W es CH o N;

cuando W es CH, entonces L es O, S, $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, C(=O)O, $C(=O)C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$; o

cuando W es N, entonces L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $C(=O)C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$;

R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno, de modo independiente, H, hidroxi, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

cada R^5 es, de modo independiente, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, flúor, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-4};

cada R^6 es, de modo independiente, H o alquilo C_{1-4}; o

dos grupos R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un alquilo cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

R^7 es H o alquilo C_{1-4};

R^{7a} es H, OH, CN, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4};

o R^7 y R^{7a}, tomados junto con el resto C(=N)N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

A es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no sea H;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10}, heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4}, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^eR^f$, $–OC(=O)R^b$, $–OC(=O)NR^eR^f$, $–NR^eR^f$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, –

$NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$, heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$, $–OR^{a1}$, $–SR^{a1}$, $–S(=O)R^{b1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $–C(=O)R^{b1}$, $–C(=O)OR^{a1}$, $–C(=O)NR^{e1}R^{f1}$, $–OC(=O)R^{b1}$, $–OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$, –

$NR^{e1}R^{f1}$, $–NR^{c1}C(=O)R^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$, $–NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de ciano, halo, hidroxi, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$, amino, alquil $C_{1–4}$–amino, dialquil $C_{1–4}$–amino, hidroxi–alquilo $C_{1–4}$, $C_{1–4}$ alcoxi–alquilo $C_{1–4}$, ciano–alquilo $C_{1–4}$, tio, alquil $C_{1–6}$–tio, alquil $C_{1–6}$–sulfinilo, alquil $C_{1–6}$–sulfonilo, carbamilo, alquil $C_{1–6}$–carbamilo, di(alquil $C_{1–6}$)carbamilo, carboxi,

alquil C_{1-6}–carbonilo, alcoxi C_{1-6}–carbonilo, alquil C_{1-6}–carbonilamino, alquil C_{1-6}–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}–aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6}–aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

m es 0, 1 ó 2; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas formas de realización:

X es CH o N;

Y es H, ciano, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

Z es CR^4 o N;

W es CH o N;

cuando W es CH, entonces L es O, S, $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, C(=O)O, $C(=O)C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)N(R^7)$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

cuando W es N, entonces L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $C(=O)C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)N(R^7)$ o $S(=O)_2N(R^7)$;

R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno, de modo independiente, H, hidroxi, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

cada R^5 es, de modo independiente, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, flúor, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-4};

cada R^6 es, de modo independiente, H o alquilo C_{1-4}; o

dos grupos R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un alquilo cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

R^7 es H o alquilo C_{1-4};

A es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$, heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, , $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$, heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$, $–OR^{a1}$, $–SR^{a1}$, $–S(=O)R^{b1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$,$–NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$ y heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de ciano, halo, hidroxi, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$, amino,

alquil C_{1-4}–amino, dialquil C_{1-4}–amino, tio, alquil C_{1-6}–tio, alquil C_{1-6}–sulfinilo, alquil C_{1-6}–sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6}–carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-6}–carbonilo, alcoxi C_{1-6}–carbonilo, alquil C_{1-6}–carbonilamino, alquil C_{1-6}–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}–aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6}–aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

m es 0, 1 ó 2; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas formas de realización, cuando W es CH, entonces L es O o S; y cuando W es N, entonces L es $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, $C(=O)C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)N(R^7)$ o $S(=O)_2N(R^7)$.

En algunas formas de realización, X es N.

En algunas formas de realización, Z es N.

En algunas formas de realización, Z es CH.

En algunas formas de realización, W es N.

En algunas formas de realización, L es $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$.

En algunas formas de realización, L es $C(R^6)_2$.

En algunas formas de realización, L es $C(=O)N(R^7)$.

En algunas formas de realización, L es $S(=O)_2N(R^7)$.

En algunas formas de realización, L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$.

En algunas formas de realización, L es C(=O)O.

En algunas formas de realización, L es $C(=NR^{7a})N(R^7)$.

En algunas formas de realización, R^6 es H.

En algunas formas de realización, R^7 es H o metilo.

En algunas formas de realización, R^{7a} es CN.

En algunas formas de realización, R^6 es H, R^7 es H o metilo y R^{7a} es CN.

En algunas formas de realización, L es $S(=O)_2$.

En algunas formas de realización, L es C(=O).

En algunas formas de realización, W es CH.

En algunas formas de realización, L es O.

En algunas formas de realización, Y es ciano.

En algunas formas de realización, R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno H.

En algunas formas de realización, n es 0, 1 ó 2.

En algunas formas de realización, n es 0.

En algunas formas de realización, m es 1.

En algunas formas de realización, A es alquilo $C_{1–6}$, opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es cicloalquilo $C_{3–10}$, opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es arilo $C_{6–10}$, opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es heterocicloalquilo $C_{2–10}$, opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es heteroarilo $C_{1–10}$, opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es metilo, etilo, ciclopropilo, fenilo, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, A es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo

tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no sea H.

En algunas formas de realización, cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10}, heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4}, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10} y heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $–OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7}, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho

alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ y heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $–C(=O)R^{b1}$, $–C(=O)OR^{a1}$ y $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$ y están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$ y $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo $C_{3–7}$ y alquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, cada R^h es, de modo independiente, alquilo $C_{1–4}$.

En algunas formas de realización, cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$.

En algunas formas de realización:

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, p es 1, 2 ó 3.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

A es alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ o heteroarilo $C_{1–10}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ y heteroarilo $C_{1–10}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, – $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y –

$NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $–C(=O)R^{b1}$, $–NR^{c1}C(=O)R^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$, $–NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ y heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

n es 0; y

m es 1.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

A es alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ o heteroarilo $C_{1–10}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ y heteroarilo $C_{1–10}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, –

$S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $–C(=O)R^{b1}$, $–C(=O)OR^{a1}$ y $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$ y están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

n es 0; y

m es 1.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

A es alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ o heteroarilo $C_{1–10}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ y heteroarilo $C_{1–10}$ están cada uno

opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo C_{2-7} y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo C_{2-7} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4};

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

n es 0; y

m es 1.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es metilo, etilo, ciclopropilo, fenilo, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2 ó 3;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo C_{2-7} y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo C_{2-7} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h es, de modo independiente, alquilo C_{1-4};

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

n es 0; y

m es 1.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2 ó 3;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con p grupos Rg seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$ y $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h es, de modo independiente, alquilo $C_{1–4}$;

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

n es 0; y

m es 1.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

R^{7a} es CN;

A es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; en donde said metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, anillo pirrolidina, anillo piperidina, anillo piridina, anillo pirimidina, anillo tiazol y anillo pirazina están cada uno

opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no sea H;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo $C_{3–7}$ y alquilo $C_{1–6}$;

p es 1, 2 ó 3;

m es 1; y

n es 0.

En algunas formas de realización:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

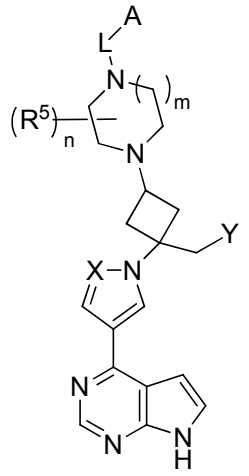
cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo $C_{3–7}$ y alquilo $C_{1–6}$;

p es 1, 2 ó 3;

m es 1; y

n es 0.

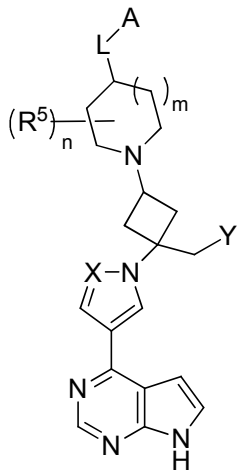
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

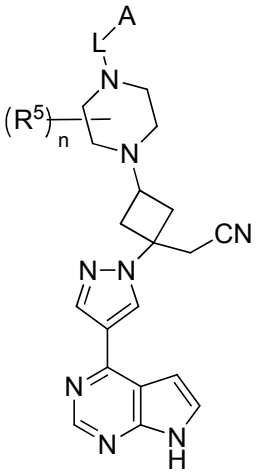
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

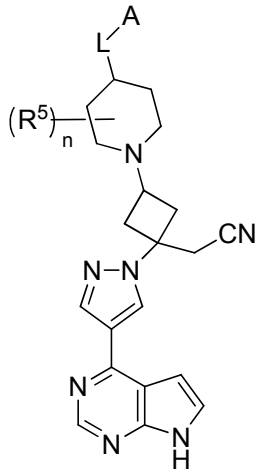
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IV:



IV

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de V:



V

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto seleccionado de:

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo;

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–6–(dimetilamino)–2–fluorobenzonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[4–fluoro–2–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–carboxamida;

{3–(4–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[(2S)–2–etilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinoil]piperazin–1–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]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

{3–[4–(3,5–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(2–cloro–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–fluorobenzonitrilo;

[1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

[1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–(trifluorometil)pirazin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

{3–[4–(3,4–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(2–cloro–3,6–difluorobencil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[3–fluoro–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(pirrolidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–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]–3–(4–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[6–(difluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–3–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(2–isopropilpirimidin–4–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(piperidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[4–fluoro–3–(trifluorometoxi)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[4–clorobenzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–carboxamida;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobencil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(etilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(ciclopropilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–sulfonamida;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–etil–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

{3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–

1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

[cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1; y

[trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

En algunas formas de realización, el anillo ciclobutilo en la fórmula I está en la forma cis.

En algunas formas de realización, el anillo ciclobutilo en la fórmula I está en la forma trans.

En algunas formas de realización, si R^5 es hidroxi o alcoxi $C_{1–4}$ y n no es 0, entonces R^5 no está unido a un carbono adyacente con un miembro del anillo de nitrógeno.

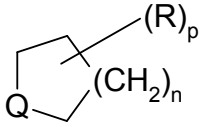
Se apreciará que ciertas características de la invención que se describen, por claridad, en el contexto de formas de realización separadas, también se puedas proporcionar en combinación en una forma de realización individual. Por el contrario, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una forma de realización individual, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes ligantes. Se prevé específicamente que cada sustituyente ligante incluye tanto la forma directa como inversa del sustituyente ligante. Por ejemplo, $–NR(CR'R'')_n–$ incluye tanto $–NR(CR'R'')_n–$ como $–(CR'R'')_nNR–$. Cuando la estructura requiere claramente un grupo enlazante, se da por

entendido que las variables de Markush enumeradas para dicho grupo son grupos enlazantes.

La expresión “de n miembros” en la que n es un número entero, típicamente describe la cantidad de átomos formadores del anillo en una parte en la que la cantidad de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y 1,2,3,4–tetrahidro–naftaleno es un ejemplo de un grupo ciclo alquilo de 10 miembros.

Para los compuestos de la invención en las que una variable aparece de una vez, cada variable puede ser una parte diferente seleccionada independientemente de entre el grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando se describa una estructura que tiene dos grupos R que se hallan simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar partes diferentes seleccionadas independientemente de entre el grupo definido por R. En otro ejemplo, cuando un sustituyentes opcionalmente múltiple se designa en la siguiente forma:



entonces debe entenderse que el sustituyente R puede presentarse una cantidad de p veces en el anillo, y R puede ser una parte diferente en cada presentación. Debe entenderse que cada grupo R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno fijado a un átomo del anillo, lo que incluye uno de los átomos de hidrógeno de $(CH_2)_n$ o ambos. Por otra parte, en el ejemplo precedente, si por definición la variable Q incluye átomos de hidrógeno, tales como cuando se dicen que Q es CH_2, NH, etc., cualquiera sustituyente flotante tal como R en el ejemplo precedentes, puede reemplazar un átomo de hidrógeno de la variable Q variable además de un átomo de hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “opcionalmente sustituido” significa no sustituido o sustituido. Tal como se usa en la presente, la expresión “sustituido” significa que se ha removido un átomo de halógeno y que se lo ha reemplazado mediante un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un dado átomo está limitada por la valencia. En todas las definiciones, el término “$C_{n–m}$” indica un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen $C_{1–4}$, $C_{1–6}$, y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquilo $C_{n–m}$”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene n a m carbonos. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*–propilo, isopropilo, *n*–butilo, *ter*–butilo, isobutilo, *sec*–butilo; homólogos superiores tales como 2–metil–1–butilo, *n*–pentilo, 3–pentilo, *n*–hexilo, 1,2,2–trimetilpropilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquileno”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo ligador de alquilo divalente. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero sin limitación, etan–1,2–diílo, propan–1,3–diílo, propan–1,2–diílo, butan–1,4–diílo, butan–1,3–diílo, butan–1,2–diílo, 2–metil–propan–1,3–diílo, y similares.

Tal como se usa en la presente, “alquenilo $C_{n–m}$” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o varios enlaces de carbono–carbono dobles y que tiene n a m carbonos. En algunas formas de realización, el resto alquenilo contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, *n*–propenilo, isopropenilo, *n*–butenilo, *sec*–butenilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, “alquinilo $C_{n–m}$” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o varios enlaces de carbono–carbono triples y que tiene n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin–1–ilo, propin–2–ilo, y similares. En algunas formas de realización, el resto alquinilo contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alcoxi $C_{n–m}$”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –O–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n–propoxi e isopropoxi), t–butoxi, y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–amino” se refiere a un grupo de la fórmula –NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di–alquil $C_{n–m}$–amino” se refiere a un grupo de la fórmula –N(alquilo)$_2$, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene de modo independiente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alcoxi $C_{n–m}$–carbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)O–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–carbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–carbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)–alquilo, en

donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–sulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2$–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminosulfonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–aminosulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil $C_{n–m}$)aminosulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2N$(alquilo)$_2$, en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil $C_{n–m}$)aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2N$(alquilo)$_2$, en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización,

cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)NH_2.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil C_{n-m})aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)N(alquilo)$_2$, en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)–NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil C_{n-m})carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)N(alquilo)$_2$, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “tio” se refiere a un grupo de la fórmula –SH.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–tio” se refiere a un grupo de la fórmula –S–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–sulfinilo” se refiere a un grupo de la fórmula –S(O)–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–sulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula $–S(O)_2–$alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “amino” se refiere a un grupo de la fórmula $–NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “hidroxi– alquilo $C_{n–m}$” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–OH, en donde dicho grupo alquileno tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquileno tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alcoxi $C_{o–p}$–alquilo $C_{n–m}$” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–O–alquilo, en donde dicho grupo alquileno tiene n a m átomos de carbono y dicho grupo alquilo tiene o a p átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquilo y alquileno tienen cada uno, de modo independiente, 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “ciano–alquilo $C_{n–m}$” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–CN, en donde dicho grupo alquileno tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquileno tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tales como, pero sin limitación, fenilo, 1–naftilo, 2–naftilo, antracenilo, fenantrenilo, y similares. En algunas formas de realización, arilo es arilo $C_{6–10}$. En algunas

formas de realización, el grupo arilo es un anillo naftaleno o anillo fenilo. En algunas formas de realización, el grupo arilo es fenilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “arilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–arilo. En algunas formas de realización, arilalquilo es aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–3}$. En algunas formas de realización, arilalquilo es bencilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula $–C(O)NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carbonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo –C(O)–.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carboxi” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión “cicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarbonado cíclico no aromático que puede contener opcionalmente uno o varios grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono– o policíclicos (por ejemplo, 2, 3 ó 4 anillos fusionados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o varios anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares. Uno o varios átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo se pueden oxidar para formar ligaciones de carbonilo. En algunas formas de realización, cicloalquilo es cicloalquilo $C_{3–12}$, que es monocíclico o bicíclico. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen 1,2,3,4–tetrahidro–naftaleno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–cicloalquilo. En algunas formas de realización, cicloalquilalquilo es cicloalquil C_{3-12}–alquilo C_{1-3}, en donde la porción de cicloalquilo es monocíclica o bicíclica.

Tal como se usa en la presente, “haloalcoxi C_{n-m}” se refiere a un grupo de la fórmula –O–haloalquil que tiene n a m átomos de carbono. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF_3. En algunas formas de realización, el grupo haloalcoxi sólo es fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “haloalquilo C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde “s” es la cantidad de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo sólo es fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “fluoroalquilo C_{n-m}” se refiere a un haloalquilo C_{n-m} en donde los átomos de halógeno están seleccionados de flúor. En algunas formas de realización, haloalquilo C_{n-m} fluorado es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “heteroarilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados), que tienen uno o varios miembros del anillo heteroatómico seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, heteroarilo es heteroarilo C_{1-9} de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros del anillo heteroatómico seleccionados de modo independiente de nitrógeno, azufre y

oxígeno. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroatómico, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, tiazol, imidazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1,2–b]tiazol, purina o similares.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene átomos de cinco anillos en donde uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos del anillo están seleccionados, de modo independiente, de N, O y S. Los heteroarilos de anillos de cinco miembros de ejemplo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3–triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3–tiadiazolilo, 1,2,3–oxadiazolilo, 1,2,4–triazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, 1,2,4–oxadiazolilo, 1,3,4–triazolilo, 1,3,4–tiadiazolilo y 1,3,4–oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillos de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene átomos de seis anillos en donde uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos del anillo están seleccionados, de modo independiente, de N, O y S. Los heteroarilos del anillo de seis miembros de ejemplos son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–heteroarilo. En algunas formas de realización, heteroarilalquilo es heteroaril $C_{1–9}$–alquilo $C_{1–3}$, en donde la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros del anillo heteroatómicos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Tal como se usa en la presente, la expresión “heterocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere un sistema de anillos no aromáticos que pueden contener opcionalmente uno o varios grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura del anillo y que tiene al menos un miembro del anillo heteroatómico seleccionado, de modo

independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando los grupos heterocicloalquilo contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono– o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados). También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que pueden tener uno o varios anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4–tetrahidro–quinolina, y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar para formar un grupo carbonilo o sulfonilo (u otra ligación oxidada) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo $C_{2–9}$ de 5 a 10 miembros que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros del anillo heteroatómico seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1,2,3,4–tetrahidro–quinolina, azetidina, azepan, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano y un anillo 2–oxo–1,3–oxazolidina.

Tal como se usa en la presente, la expresión “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –alquilen–heterocicloalquilo. En algunas formas de realización, heterocicloalquilalquilo es heterocicloalquilo $C_{2–9}$–alquilo $C_{1–3}$, en donde la porción de heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico y tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros del anillo heteroatómico seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tienen unos o más estereocentros). Todos los estereoisómeros tales los enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique otra cosa, están destinados a quedar incluidos. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente

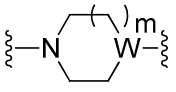
inactivos son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la resolución de mezclas racémicas o las síntesis estereoselectivas. También puede haber muchas formas geométricas de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, presentes en los compuestos descritos en la presente, y la presente la invención abarca la totalidad de tales isómeros estables. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención, y se los puede aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede efectuarse mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la especialidad. Un método dado a título ejemplo incluye la recristalización fraccional en la que se utiliza un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Los ácidos de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional incluyen por ejemplo ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico y los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β–alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional incluyen las formas estereoisoméricamente puras de α–metil–bencil–amina (por ejemplo, las formas *S* y *R*, o las formas diastereoméricamente activas), 2–fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N–metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2–diaminociclohexano, y similares.

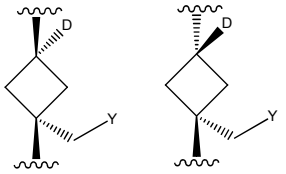
La resolución de las mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución sobre una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de la solución de elución adecuada la puede determinar una persona con pericia en la especialidad.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace

simple con un enlace doble adyacente junto y migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total, Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona–enol, pares de amida – ácido imídico, pares de lactama – lactima, pares de amida – ácido imídico, pares de enamina – amina, y formas anulares en las que 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 estar estéricamente impedidas en una forma mediante una sustitución adecuada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir la totalidad de 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, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. En algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 grupos CH_2 o CH en el anillo ciclobutilo de la fórmula I están reemplazados por un grupo CHD o CD_2. En algunas formas de realización, 1, 2 ó 3 grupos CH_2 o CH en el resto  de la fórmula I están reemplazados por un grupo CHD, CD_2 o CD, respectivamente.

Por ejemplo, algunas formas de realización de los compuestos de la fórmula I pueden tener un átomo de deuterio unido a un átomo del anillo ciclobutilo:



El término “compuesto”, tal como se lo utiliza en la presente tiene por objeto incluir la totalidad de los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, e isótopos de las estructuras ilustradas. Los compuestos

identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas, a menos que se especifique otra cosa (por ejemplo, en el caso de anillos purina, a menos que se indique otra cosa, cuando el nombre o la estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, se entiende que el tautómero 7H también está comprendido).

Todos los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden hallar junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, o las sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Mediante la expresión “sustancialmente aislado” se da a entender que el compuesto se halla al menos parcialmente o sustancialmente separado con respecto al entorno en el que se ha formado o ha sido detectado. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso, de los compuestos de la invención, o de las sales de los mismos. En la técnica se conocen métodos para aislar los compuestos y sus sales.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que dentro del sano criterio médico son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional para una relación razonable entre riesgo y beneficio.

Las expresiones “la temperatura ambiente”, “temperatura del entorno”, tal como se las utiliza en la presente, son conocidas en la técnica, y en términos generales se refieren a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del ambiente en el que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 ºC a aproximadamente 30 ºC.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a los derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto progenitor ha sido modificado mediante la conversión de un ácido existente o parte base de manera de obtener su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos mineral 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 no tóxicas convencionales del compuesto progenitor formado, por ejemplo, a partir de de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto progenitor que contiene una parte básica o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, es posible preparar tales sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en terminales generales, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas 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 en su totalidad en la presente a título de referencia.

Síntesis

Los compuestos de la invención, inclusive las sales y N–óxidos de los mismos, puedan prepararse mediante la utilización de las técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las vías de síntesis conocidas.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados rápidamente por una persona con pericia en el campo de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (los reactivos), los compuestos intermedios, o con los productos a la temperatura a la cual se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden hallarse en el intervalo entre el punto de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Es posible llevar a cabo una reacción determinada en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. En función del paso de reacción particular, los solventes adecuados para un paso de reacción adecuado pueden ser seleccionados por una persona con pericia en la especialidad.

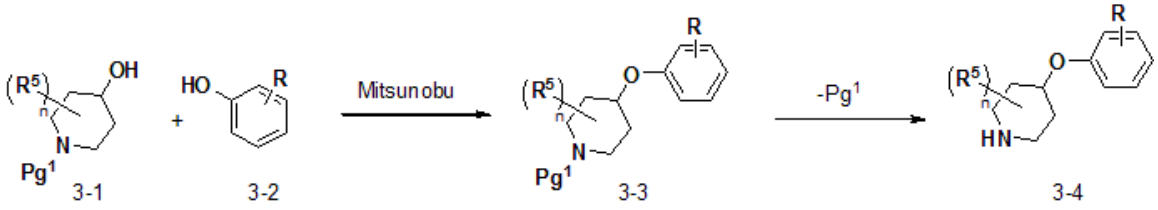
La preparación de los compuestos de la invención puede implica la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de proteger y de desproteger, y la selección de los grupos protectores adecuados, pueden ser determinadas fácilmente por una persona con pericia en la especialidad. La química de los grupos protectores puede hallarse, por ejemplo, en Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007), que se incorpora en la presente en su totalidad, a título de referencia.

Es posible supervisar las reacciones de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la especialidad. Por ejemplo, la formación de producto

puede ser supervisada mediante métodos espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV visible), espectrometría de masa, o métodos cromatográficos tales como HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), o TLC (cromatografía de capa delgada).

Los intermediarios **3–4** de utilidad se pueden preparar de acuerdo con los métodos destacados en el Esquema 1. El compuesto de anillo heterocicloalquilo **3–1** (tales como 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo) se puede hacer reaccionar con fenol **7–2** en condición de reacción de acoplamiento de Mitsunobu para obtener éter **3–3**. [Ver Mitsunobu, O. (**1981**). "The Use of Diethyl Azodicarboxilate and Trifenilphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products". *Synthesis* **1982** (1): 1–28]. El grupo protector amino Pg^1 se puede eliminar para obtener el intermediario **3–4**.

Esquema 1

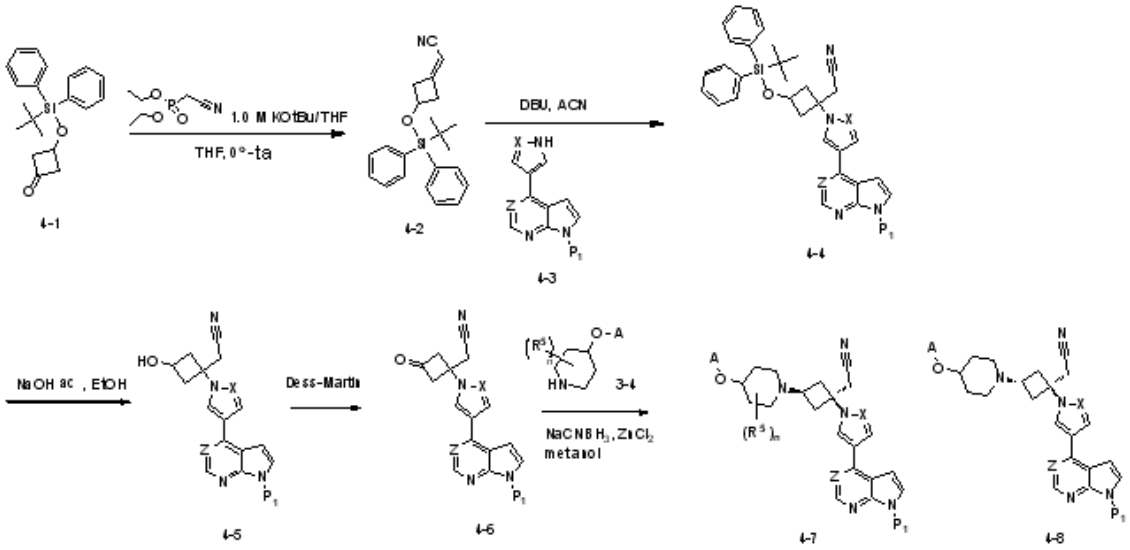


Pg^1 es un grupo protector amino como Boc

Los compuestos de la fórmula I, en donde W es CH, también se pueden preparar por medio de los métodos mostrados en el Esquema 2. Conforme a ello, el compuesto **4–2** se puede formar por reacción de la ciclobutanona **4–1** con un reactivo de Horner–Wadsworth–Emmons. Una pirazol–4–il–pirrolo[2,3–d]pirimidina o pirrol–3–il–pirrolo[2,3–d]pirimidina protegida de la fórmula **4–3** se hace reaccionar con un alqueno protegido **4–2**

en una adición de Michael en presencia de un agente de acoplamiento para dar el compuesto **4–4**. El grupo protector de éter se puede eliminar del compuesto **4–4** para dar un derivado de alcohol **4–5**, que se puede oxidar para dar el compuesto **4–6**. El compuesto **4–6** se puede convertir en el compuesto de formula **4–7** y **4–8** por medio de aminación reductiva, que se puede desproteger para eliminar P_1 para dar el compuesto de la fórmula I**.**

Esquema 2



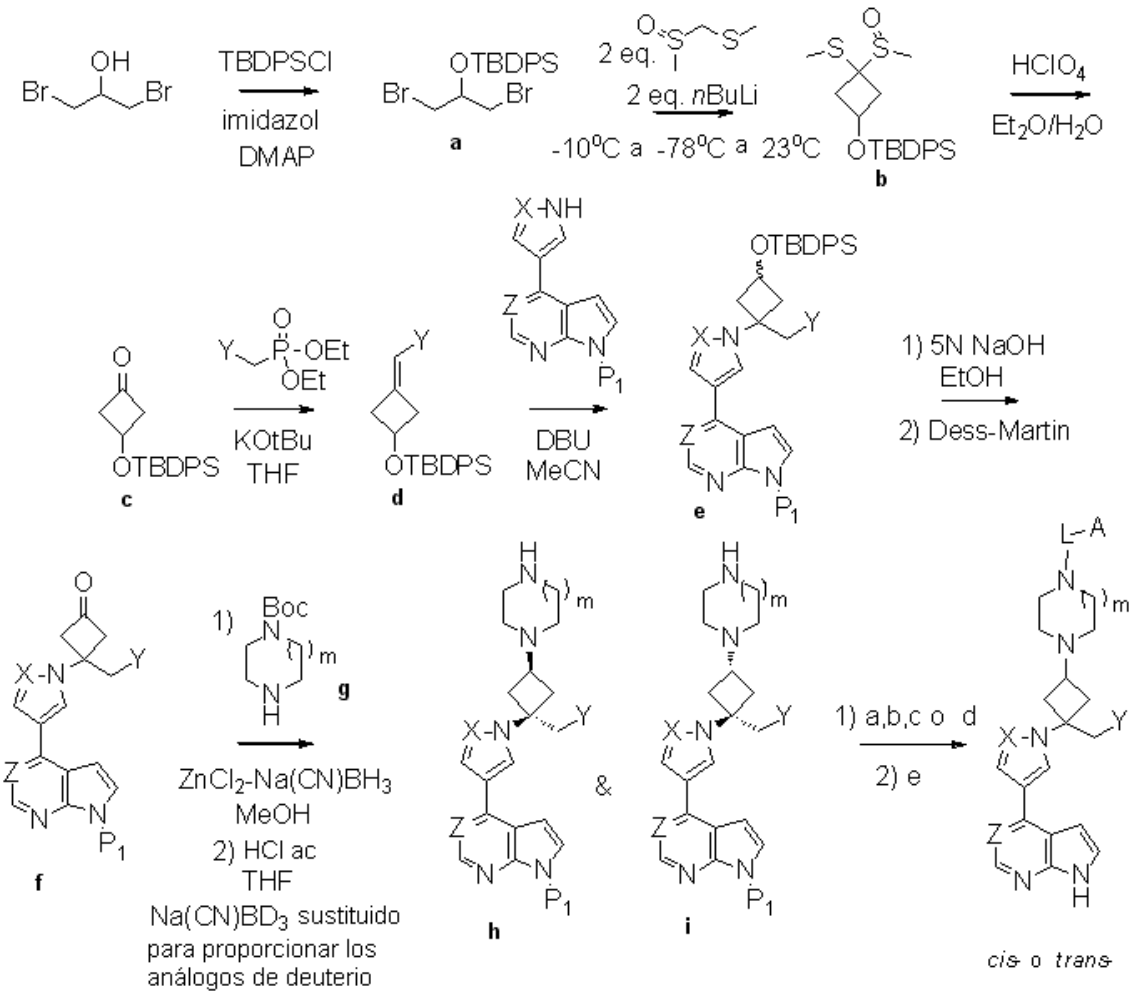
Otros compuestos de la fórmula I, en donde W es N, se pueden preparar tal como se indica en el Esquema 3. 1,3–dibromopropan–2–ol se puede proteger como su ter–butildifenilsililéter por reacción con ter–butilclorodifenilsilano, 1H–imidazol y 4–dimetilaminopiridina en DCM a 0 °C para obtener [2–bromo–1–(bromometil)etoxi](ter–butil)difenilsilano **a**. Por reacción con 2 equivalentes del anión derivado de la reacción de (metilsulfinil)(metiltio)metano con n–butil–litio, se puede formar ter–butil{[3–(metilsulfinil)–3–(metiltio)ciclobutil]oxi}difenilsilano **b**. La hidrólisis de este intermediario usando ácido perclórico en agua puede dar como resultado 3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutanona **c**. La reacción de Horner–Wadsworth–

Emmons que emplea el fosfonato apropiado da el aceptor conjugado **d**. La adición de conjugado de 4–(1H–pirazol–4–il)–7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidina a este aceptor, mediada por DBU en acetonitrilo puede proporcionar el alcohol protegido con TBDPS **e**. El grupo protector de sililo se podría remover por acción de NaOH acuoso, seguido de oxidación del alcohol resultante en la correspondiente cetona **f** por reacción de peryodinano de Dess–Martin. La alquilación reductiva de un compuesto protegido con Boc **g** con esta cetona, empleando un reactivo de reducción modificado con Zinc producido por la combinación de cloruro de zinc (II) y cianoborhidruro de sodio (*J. Org. Chem.* **1985,** *50*, pp. 1927–1932) puede proporcionar los isómeros *cis* y *trans* **h** e **i** en proporciones apenas iguales. Se pueden separar por HPLC quiral en isómeros individuales y la estereoquímica se puede determinar por nOe. La eliminación del grupo protector Boc se puede afectar por agitación con HCl acuoso en THF para obtener la base, que luego se puede funcionalizar de acuerdo con los siguientes métodos, luego se puede desproteger usando TFA en DCM seguido de etilendiamina en metanol para obtener los compuestos descritos en la presente.

El NH–heterociclo se puede hacer reaccionar con cloruros de ácido en presencia de base (tales como TEA o base de Hunig) para obtener amidas. De modo alternativo, las amidas se pueden formar por reacción con ácidos carboxíclicos usando BOP o HATU como agentes de acoplamiento, en presencia de las bases antes mencionadas. Las ureas se forman a partir de materiales de partida de *cis*– o *trans*–ciclobutilpiperazina ya sea por reacción (en presencia de base) con un isocianato o con un intermediario formado por combinación de fosgeno con una amina o con un cloruro de carbamoílo. Las sulfonamidas se forman por reacción de la piperazina con cloruros de sulfonilo o cloruros de sulfamoílo en presencia de base. Las piperazinas alquiladas ($L=CH_2$) se prepararon por combinación de un aldehído, la piperazina y triacetoxiborhidruro de sodio en DCM. Cuando los reactivos

deseados no estaban disponibles en comercios, la preparación usada se describe en los Ejemplos.

Esquema 3

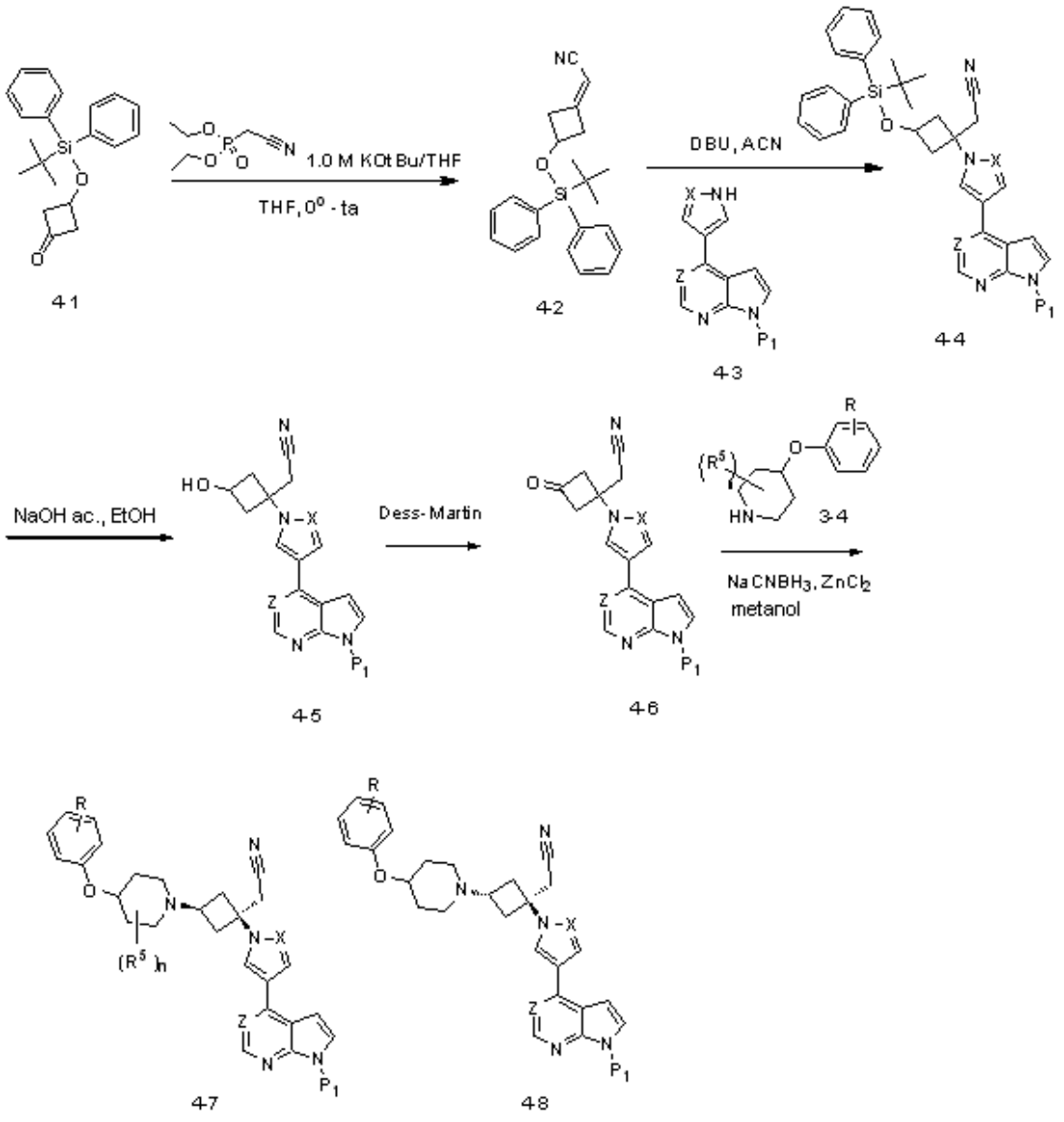


a) L= CO para amidas ACO_2H, BOP o HATU, TEA o DIPEA; o ACOCl, base
b) L= CO para ureas ANCO, base; o A-H, $COCl_2$, base; o ACOCl, base (p.ej. cloruro de carbamoílo)
c) L= SO_2 para sulfonamidas ASO_2Cl, base (es decir, cloruro de sulfamoílo)
d) L= CH_2: ACHO, $Na(OAc)BH_3$
e) 1) TFA, DCM 2) etilendiamina, MeOH

El compuesto de la fórmula I también se puede preparar por medio de los métodos mostrados en el Esquema IV. Conforme a ello, la fórmula 4–2 se

puede formar por reacción de la ciclobutanona de la fórmula 4–1 con un reactivo de Horner–Wadsworth–Emmons. Una pirazol–4–il–pirrolo[2,3–d]pirimidina o pirrol–3–il–pirrolo[2,3–d]pirimidina protegida de la fórmula 4–3 se hace reaccionar con un alqueno protegido de la fórmula 4–2 en una adición de Michael en presencia de un agente de acoplamiento para dar el compuesto de la fórmula 4–4. La eliminación del grupo protector de éter de la fórmula 4–4 da un derivado de alcohol de la fórmula 4–5, que se puede oxidar para dar el compuesto de la fórmula 4–6. El compuesto de la fórmula 4–6 se puede convertir en el compuesto de la fórmula 4–7 y 4–8 por medio de aminación reductiva, que se puede desproteger para eliminar P_1 para dar el compuesto de la fórmula I.

Esquema 4



Métodos

Los compuestos de la invención son inhibidores de JAK, y los compuestos de la invención son inhibidores selectivos con respecto a la JAK1. Un inhibidor selectivo con respecto a la JAK1 es un compuesto que

inhibe la actividad de JAK1 con preferencia con respecto otras Janus quinasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención inhiben preferentemente la JAK1 en mayor grado con respecto a uno más de los siguientes JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben la JAK1 con preferencia sobre la JAK2 (por ejemplo, tienen una relación JAK1/JAK2 IC_{50} >1).

La JAK1 desempeña un papel central en una cantidad de trayectorias de citoquina y de señalización del factor de crecimiento, que, cuando están desregulados anormalmente, pueden tener como resultado estados de enfermedad o contribuir a los mismos. Por ejemplo, los niveles de IL–6 son elevados en la artritis reumatoide, enfermedad está en la cual se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonesca, J. E. et al., Autoimmunity Reviews, 8:538–42, 2009). Se prevé que las señales de IL–6, por lo menos en parte, a través de JAK1, antagonizan la IL–6 directamente o indirectamente a través de la inhibición del JAK1 y proveen un beneficio clínico (Guschin, D., N., et al Embo J 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. Lancet 371:987, 2008). Por otra parte, en algunos cánceres la JAK1 se muta, resultando un crecimiento y sobrevivencia indeseable de células tumorales (Mullighan CG, Proc Natl Acad Sci U S A.106:9414–8, 2009; Flex E., et al. J Exp Med. 205:751–8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres, los elevados niveles sistémicos de las citoquinas inflamatorias que activan la JAK1 también pueden contribuir a la enfermedad y/o a los síntomas asociados. Por ello, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos para la JAK1 puede ser eficaces y al mismo tiempo evitan los efectos innecesarios y potencialmente indeseables de inhibir otras JAK quinasas.

Los inhibidores selectivos de JAK1, distinto de otras JAK quinasas, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas con respecto a otros inhibidores menos electivos. Con respecto a la selectividad contra la JAK2, una cantidad de citoquinas y factores de crecimiento importantes señalizan a través de

JAK2, lo que incluye, por ejemplo, la eritropoyetina (Epo) y la trombopoyetina (Tpo) (Parganas E, et al. Cell. 93:385–95, 1998). El Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de las células rojas de la sangre por lo que una escasez de las señales dependientes de Epo puede tener como resultado una cantidad reducida de células rojas de la sangre y una anemia (Kaushansky K, NEJM 354:2034–45, 2006). El Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, desempeña un rol central en el control de la proliferación y maduración de los megacariocitos – las células a partir de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, NEJM 354:2034–45, 2006). Como tal, una reducida señalización de Tpo disminuiría la cantidad de megacariocitos (megacariocirpenia) y reduciría los conteos de las plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede tener como resultado una hemorragia indeseable y/o indeseable. La inhibición reducida de otros JAKs, tales como JAK3 y Tyk2, también puede ser deseable ya que se ha demostrado que los seres humanos que carecen de una versión funcional de estas quinasas adolecen de varias enfermedades tales como inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745–55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65–8, 1995). Por ello un inhibidor del JAK1 con una reducida actividad para otras JAKs tendría ventajas significativas con respecto a un inhibidor menos selectivo en cuanto a los efectos laterales reducidos relacionados en los que interviene la inmuno supresión, la anemia y la trombocitopenia.

Otro aspecto de la presente invención es el que se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con JAK en un individuo (por ejemplo, un paciente) para lo cual se administra al individuo que necesite un tratamiento de este tipo una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada con JAK1 puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que esté directa o indirectamente vinculado a la expresión o actividad del JAK, lo que incluye

una sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada con JAK puede también incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que pueda prevenirse, mejorarse o curarse mediante la modulación de la actividad de JAK. En algunas formas de realización, la enfermedad asociada con JAK es una enfermedad asociada con JAK1.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades en los que interviene el inmuno sistema lo que incluye por ejemplo el rechazo de órganos trasplantados (por ejemplo, rechazo de alotrasplante y enfermedad de injerto vs. huésped).

Otros ejemplos de enfermedades asociados con JAK incluyen las enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes de tipo I, lupus, soriasis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, neuropatías de inmunoglobulina, miocarditis, trastornos autoinmunes de tiroides, y similares. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmune es un trastorno de piel bullar autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o penfigoide bulloso (BP).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con la JAK incluyen condiciones alérgicas tales como asma, alergias alimentarias, dermatitis atópica, y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas con la JAK incluyen las enfermedades virales tales como el virus de EBV (Epstein Barr Virus, Virus de Epstein Barr), la Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, el Virus del Varicella–Zoster (VZV) y el virus de papiloma humano (HPV).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen las enfermedades asociadas con la alteración de los cartílagos, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, distrofia, síndrome de Tietze, artropatía costal, osteoartritis deformans endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o espondilitis anquilosante.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen las malformaciones congénitas de los cartílagos, lo que incluye la crondrolisis hereditaria, las crondrodisplasias, y las seudocrondrodisplasias (por ejemplo, microtia, enotia y crondrodisplasia metafísica).

Y otros ejemplos de enfermedades o condiciones asociadas con JAK incluyen los trastornos de la piel tal como la soriasis (por ejemplo, soriasis vulgaris), dermatitis atópica, sarpullido de la piel, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, determinadas sustancias, lo que incluye algunos productos farmacéuticos, cuando se aplican tópicamente pueden causar una sensibilización de la piel. En algunas formas de realización, la administración conjunta o la administración consecutiva de por lo menos un inhibidor del JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización no deseada puede ayudar en tratar dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas formas de realización, el trastorno de la piel se trata mediante la administración tópica de por lo menos un inhibidor de JAK de la invención.

En otras formas de realización, la enfermedad asociada con la JAK es un cáncer que incluye aquellos caracterizado por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (AML) o mieloma múltiple), y cáncer de piel tal como linfoma de células T cutáneas (CTCL) y linfoma de células B cutáneas. Los ejemplos de CTCLs incluyen el síndrome de Sezary y micosis fungoides.

En algunas formas de realización, los inhibidores de JAK descritos en la presente, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como los que fueron objeto de informe en el documento U. S. Ser. N.º 11/637.545,

incorporado en la presente en su totalidad a título de referencia, pueden utilizarse para tratar los cánceres asociados con inflamaciones. En algunas formas de realización, el cáncer está asociado con la enfermedad inflamatoria de los intestinos. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria de los intestinos es la colitis ulcerante. En algunas formas de realización, el cáncer asociado con la inflamación es el cáncer asociado con colitis. En algunas formas de realización, el cáncer asociado con la inflamación es el cáncer de colon o el cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es el cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden además incluir aquellas caracterizadas por la expresión de: mutantes de JAK2 tales como aquellos que tienen por lo menos una mutación en el dominio de las seudo quinasas (por ejemplo, JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tienen al menos una mutación fuera del dominio de las pseudoquinasas; mutantes de JAK1, mutantes de JAK3, mutantes de EPOR (receptor de eritropoyetina), o la expresión desregulada de CRLF2.

Las enfermedades acercó una JAK pueden además incluir los trastornos mieloproliferativos (MPDs) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocitica crónica (CMML), síndrome hipereosinófilo (HES), enfermedad sistémica de las células vástago (SMCD), y similares. En algunas formas de realización, el trastorno mieloproliferativo es la mielofibrosis. (Por ejemplo, la mielofibrosis primaria (PMF) o la policitemia vera/ trombocitemia mielofibrosis esencial (Post–PV/ET MF)).

La presente invención provee además métodos para tratar la soriasis u otras enfermedades de la piel mediante la administración de una formulación tópica que contiene un compuesto de la invención.

En algunas formas de realización, los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden utilizarse para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

La presente invención provee además un método para tratar los efectos dermatológicos secundarios causados por otros productos farmacéuticos mediante la administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos tiene como resultado reacciones alérgicas indeseadas que pueden manifestarse como un sarpullido acneiforme o como una dermatitis relacionada. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que tienen tales efectos laterales secundarios incluyen drogas anticáncer tales como gefitinib, cetuximab, erlotinib, y similares. Los compuestos de la invención pueden administrarse sistémica o tópicamente (por ejemplo, en la vecindad de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultánea o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario de dermatológico indeseado. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede administrarse tópicamente junto con uno o más otros productos farmacéuticos, en lo cual los otros agentes farmacéuticos, cuando se los aplica topicamente en ausencia de un compuesto de la invención causan una dermatitis de contacto, una sensibilización alérgica por contacto, o un trastorno similar de la piel. Por lo tanto, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tropicales que contienen el compuesto de la invención y otro agente farmacéutico que puede causar dermatitis, trastornos de la piel, o efectos secundarios relacionados.

Otras enfermedades asociadas con JAK incluyen la inflamación y las enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatoria incluyen la sarcoidosis, la enfermedades inflamatoria de los ojos (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, del tracto respiratorio que incluye la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis o del tracto respiratorio inferior que incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los ingredientes de JAK descritos en la presente pueden utilizarse también para tratar las lesiones por reperfusión de isquemia o una enfermedad o condición relacionada con un accidente isquémico inflamatorio tal como infarto o paro cardiaco. Además, el inhibidor de JAK descrito en la presente puede utilizarse para tratar anorexia, caquexia o fatiga, tal como la que resulta del cáncer o está asociada con el mismo. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además utilizarse para tratar restenosis, esclerodermitis, o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además utilizarse para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tal como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, por ejemplo, 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; ambos se incorporan en la presente en su totalidad a título de referencia. Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden utilizarse para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además utilizarse para tratar otras enfermedades inflamatorias tales como el síndrome de la respuesta inflamatoria aguda (SIRS) y el shock séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además utilizarse para tratar la gota y el aumento del tamaño de la próstata debido, por ejemplo, a hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Otras enfermedades asociadas con JAK–incluye las enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis, osteoartritis. Las resorción también puede estar asociada con otras condiciones tales como desequilibrio hormonal y/o terapia hormonal, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, sarcoidosis ósea), o cáncer (por ejemplo mieloma). La reducción de la resorción ósea debida a los inhibidores de JAK puede ser de aproximadamente 10%, de aproximadamente 20%, de aproximadamente

30%, de aproximadamente 40%, de aproximadamente 50%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 80%, o de aproximadamente 90%.

En algunas formas de realización, los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además utilizarse para tratar un trastorno de ojos secos. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “trastorno de ojos secos” tiene por objeto abarcar los estados de enfermedad listados en un informe oficial reciente del DEWS (Dry Eye Workshop), que definió “ojo seco” como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que tiene como resultado síntomas de incomodidad, trastornos visuales, y una inestabilidad de la película lacrimal con un daño potencial a la superficie ocular. Está acompañado por una mayor osmolaridad 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, que se incorpora en su totalidad en la presente a título de referencia. En algunas formas de realización, el trastorno de ojos secos se selecciona entre ADDE (trastorno de ojo seco deficiente en lágrimas acuosas) o ADDE (trastorno de ojo seco evaporativo), o una combinación adecuada de los mismos. En algunas formas de realización, el trastorno de ojo seco es el SSDE (síndrome de ojo seco de Sjogren). En algunas formas de realización, el trastorno de ojo seco es NSSDE (trastorno de ojo seco que no es de Sjogren).

En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar la conjuntivitis, uveítis (que incluye uveítis crónica), corioditis, retinitis, ciclitis, esclieritis, epiescleritis o iritis; para tratar la inflamación o dolor relacionado con trasplante de córneas, LASIK (queratomileusis asistido in situ con láser), queratomia fotorrefractiva, o LASEK (queratomileusis subepitelial asistido con láser), inhibir la pérdida de la agudeza visual relacionada con trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva, o LASEK; o para inhibir el

rechazo de trasplante en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente los compuestos de la invención, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como aquellos de los que se informó en el documento U.S. Ser. N.º 11/637.545, que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia, pueden utilizarse para tratar una disfunción o insuficiencia respiratoria asociada con una infección viral, tales como influenza y SARS.

En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en cualquiera de las formas de realización de la presente, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente. En algunas formas de realización, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula I como se describe en cualquiera de las formas de realización de la presente, para la preparación de un medicamento destinado a ser utilizado en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I tal como se lo describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para modular la JAK1. En algunas formas de realización, la presente invención también provee el uso de un compuesto de la fórmula I tal como se describe en la presente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para utilizar en un método para modular la JAK1.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “poner en contacto” se refiere a poner en contacto recíproco las partes indicadas en un sistema *in vitro* o en un sistema i*n 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 ser humano, que tiene una JAK, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Tal como se las utiliza en la presente, las expresiones “individuo” o “paciente”, utilizadas de manera intercambiable, se refieren a cualquier animal, lo que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, porcinos, ganado, ovejas, caballos, o primates y con mayor preferencia, seres humanos.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto activo o de agente farmacéutico que suscitan la respuesta biológica o médica que se procura obtener en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, por medio de un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad , condición o trastorno pero que todavía no experimente ni presente la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o acuse la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir impedir el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología),y (3) mejorar la enfermedad, por ejemplo, una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) de manera de disminuir la severidad de la enfermedad.

Terapias combinadas

Es posible utilizar uno o más agentes farmacéuticos tradicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr–Abl, Flt–3, RAF y FAK quinasa tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia, u otros agentes, en combinación con los compuestos descritos en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociados con JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o consecutivamente.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen los inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), thalidomide, revlimid, y agentes que dañan el ADN tales como melfalano, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen los corticosteroides tales como la dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr–Abl incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies revelados en los documentos de patente de los Estados Unidos Nros. 5.521.184, WO 04/005281, y U.S. Ser. N.º 60/578.491, que se incorporan en la presente en su totalidad a título de referencia.

Los ejemplos de inhibidores de Flt–3 adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se revelan en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120, los cuales se incorporan en su totalidad en la presente a título de referencia.

Los inhibidores de RAF adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se revelan en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444; ambos documentos se incorporan en su totalidad en la presente a título de referencia.

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables su tal como se revelan en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402, los cuales se incorporan en la presente en su totalidad a título de referencia.

En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más otros inhibidores de quinasa que incluyen el imatinib, particularmente para tratar pacientes que presentan una resistencia contra el imatinib o contra otros inhibidores de la quinasa.

En algunas formas de realización, es posible utilizar uno o más inhibidores de JAK de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tales como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico sólo, sin exacerbar sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación: melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple abarcan los inhibidores de Bcr–Abl, Flt–3, RAF y FAK quinasa. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Por otra parte, la resistencia de las células con mieloma múltiple frente a agentes tales como la dexametasona puede ser reversible al tener lugar un tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Es posible combinar los agentes con los compuestos de la presente en forma de una forma de dosis simple o continua, o es posible administrar los agentes simultáneamente o consecutivamente en forma de dosis separadas.

En algunas formas de realización, se administra a un paciente un corticosteroide tal como dexametasona en combinación con por lo menos un

inhibidor de JAK, administrándose la dexametasona intermitentemente en lugar de hacerlo de manera continua.

En algunas otras formas de realización, es posible administrar a un paciente combinaciones de dos o más inhibidores de JAK de la invención junto con otros agentes terapéuticos antes de, durante, y/o después de un trasplante de médula ósea o de un trasplante de células vástago.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es acetonuro de fluocinolona (Retisert®), o rimexolona (AL–2178, Vexol, Alcon).

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®).

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

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional está seleccionado entre Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST–603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodio (Senju–Ista), gefarnato (Santen), ácido 15–(s)–hidroxieicosatetraenoico (15(S)–HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY–0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)–3,4–dihidroxi–5–[6–[(3–iodofenil)metilamino]purin–9–il]–N–metil–oxolan–2–carbamilo, Can–Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX–10045 (análogo sintético de resolvina, 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 Pennsylvania y Temple University), pilocarpina,

tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS–0611 (Kissei Pharmaceuticals), deshidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, agonista colinérgico, modulador del receptor de TRP–1, un bloqueador de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de la calcineurina, un corticoesteroide, un antagonista del receptor de P2Y2, un agonista del receptor muscarínico, otro inhibidor de JAK, un inhibidor de Bcr–Abl quinasa, un inhibidor de Flt–3, un inhibidor de RAF quinasa, y un inhibidor de FAK quinasa tal como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiclina).

En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicional son gotas oftálmicas demulcentes (también conocidas como “lágrimas artificiales”), que incluyen a título no limitativo: composiciones que contienen alcohol polivinílico, hidroxopropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo PEG400), o carboximetilcelulosa. Las gotas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco por el hecho de compensar el humedecimiento reducido y la capacidad de lubricación de la película lacrimal. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es una droga mucolítica, tal como N–acetil–cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y por lo tanto disminuir la viscosidad de la película lacrimal.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional incluye un agente antibiótico, antiviral, antifungal, anestésico, antiinflamatorio, lo que incluye antiinflamatorios esteroides y no esteroides, y

los agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen los aminoglicósidos tales como amicacina, gentamicina, tobramcina, estreptomicina, netilmicina y canamicina; las fluorquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; beta–lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; quetoconazol; corticosteroides; diclofenac; flurbiprofeno; ketorolac; suprofeno; cromolin; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o azalida antibiótica.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se los emplea como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la especialidad farmacéutica, y pueden administrarse a través de una variedad de vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en función del área que debe tratarse. La administración puede ser tópica (lo que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y sobre las membranas mucosas, lo que incluye la entrega intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye mediante nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, la administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede hacerse en forma de una dosis de un solo bolo, o puede efectuarse por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos,

ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, acuosos, en forma de polvo u oleosas, espesantes y similares.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen a título de ingrediente activo, el compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Durante la preparación de la composición se la mezcla con un excipiente, se la diluye mediante un excipiente o se la encierra dentro de un vehículo tal en forma de por ejemplo, una cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluente, puede tratarse de un sólido, semisólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, sellos, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del ingrediente activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables, y polvos estériles envasados.

Durante la preparación de una formulación, es posible moler el ingrediente activo de manera de obtener partículas con el tamaño adecuado antes de su combinación con los otros ingredientes. Si el ingrediente activo es sustancialmente insoluble, es posible molerlo hasta obtener partículas con un tamaño inferior a la malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, es posible ajustar el tamaño de las partículas moliendo de manera de obtener una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo una malla de aproximadamente 40.

Los compuestos de la invención pueden ser molidos mediante técnicas de molienda conocidas tales como molienda en húmedo de manera

no tener partículas de un tamaño adecuado para la formación de comprimidos para otros tipos de formulación. Es posible obtener formulaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención, mediante procesos conocidos en la especialidad, véase por ejemplo, la solicitud internacional N.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen: lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, gomas acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosas microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formaciones pueden adicionalmente incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión; agentes de conservación tales como metil– y propilhidroxibenzoatos, agentes endulzantes, y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas de manera de proveer una liberación rápida, prolongada o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente, para lo cual se emplean procedimientos conocidos en la especialidad.

Las composiciones pueden formularse en forma de dosis unitarias, conteniendo cada dosis aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más usualmente aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La expresión “formas de dosis unitarias” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada de manera de producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que esto se materializará en forma de compuestos o

composiciones que contienen aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg, del ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que con esto se materializan compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo. Una persona con la pericia habitual en la especialidad comprenderá que con esto se materializan compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a

aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg, del ingrediente activo.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosis, y por lo general se lo administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se da por entendido que la cantidad de compuestos realmente administrada será usualmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias del caso, que incluyen la condición que debe tratarse, la vía de administración elegida, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad o severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico de manera de formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se haga referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas , típicamente el ingrediente activo está disperso uniformemente a través de la composición de manera tal que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y capsulas. Seguidamente se subdivide esta preformulación sólida en formas de dosis unitarias de tipo descrito en lo que precede y que contiene de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o compuestos de manera de proveer una forma de dosificación que provea la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de una envoltura sobre aquél. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica qué sirve para hacer frente a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interno pase intacto al interior del duodeno para que su

liberación se retarde. Puede utilizarse una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, y dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en la cual los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral o mediante inyecciones, incluyen soluciones acuosas, adecuadamente en forma de jarabes saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco, o aceite de maní, así como también elixires y vehículos farmacéuticos adecuados.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los que se describieron en lo que precede. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía oral o respiratorio nasal para lograr un efecto local o sistémico. Es posible nebulizar las composiciones enlatadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser aspiradas directamente desde el dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador puede estar fijado en una tienda provista de máscara facial, o en una máquina de respirar de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de solución, suspensión o polvo, pueden administrarse oralmente o nasalmente desde dispositivos que entreguen la formulación de una manera adecuada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados entre por ejemplo parafina líquida, polioxietilenalquiléter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones portadores de cremas pueden estar

basadas en agua o estar en combinación con glicerol y uno o más componentes adicionales, por ejemplo monoestearato de glicerina, PEG–monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse mediante la utilización de alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa, y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, por lo menos aproximadamente 0,25, por lo menos aproximadamente 0,5, por lo menos aproximadamente 1, por lo menos aproximadamente 2, o por lo menos aproximadamente 5 % en peso, del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden ser adecuadamente envasadas en tubos o pomos de por ejemplo 100 g que están opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, soriasis u otra condición de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará en función de qué es lo que se administra, la finalidad de la administración tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la modalidad de la administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya adolezca de una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición patológica sometida a tratamiento así como del criterio del médico clínico a cargo, en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas anteriormente descritas. Estas composiciones pueden estar esterilizadas mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Es posible envasar soluciones acuosas para su uso tal cual, o es posible liofilizarlas,

combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. Típicamente, el pH de las preparaciones del compuesto estará entre 3 y 11, con mayor preferencia, entre 5 y 9, y con mayor preferencia, entre 7 y 8. Debe entenderse que la utilización de determinados excipientes, vehículos, o estabilizadores anteriormente mencionados, resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se efectúa el tratamiento, la manera de administrar el compuesto, la salud y condición del paciente, y el criterio del médico que efectúa la prescripción. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar en base a una cantidad de factores que incluye la dosis, las características químicas (por ejemplo, la naturaleza hidrófoba) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución fisiológica acuosa tampón que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% peso/volumen del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos típicos para la dosis son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y amplitud de desarrollo de la enfermedad o trastorno, la condición general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse de las curvas de dosis–respuesta derivadas de sistemas de ensayo con modelos *in vitro* o en animales.

Las composiciones de la invención pueden además incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto

quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto antiinflamatorio, o un inmunosupresor, de los cuales se han enumerado ejemplos en la presente.

En algunas formas de realización, el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en forma de una composición oftálmica. Por lo tanto, en algunas formas de realización, los métodos comprenden la administración del compuesto, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo oftálmicamente aceptable. En algunas formas de realización, la composición oftálmica consiste en una composición líquida, una composición semisólida, un inserto, una película, micropartículas o nanopartículas.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición semisólida. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen a título no limitativo, composiciones líquidas y semisólidas. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas formas de realización, la composición tópica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, un ungüento o un gel. En algunas formas de realización, la composición oftálmica se aplica tópicamente a la parte frontal del ojo, bajo el párpado superior, sobre el párpado inferior y en el fondo de bolsa. En algunas formas de realización, la composición oftálmica está esterilizada. La esterilización puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas tales como filtración esterilizante de la solución o mediante calentamientote la solución en la ampolla lista para utilizar. Las composiciones oftálmicas de la invención pueden además contener excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Los ejemplos de tales excipientes incluyen agentes de conservación, agentes tampón, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para la regulación de la presión osmótica.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “vehículo oftálmicamente aceptable” se refiere a cualquier material que puede contener y liberar el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y que sea compatible con el ojo. En algunas formas de realización, el vehículo oftálmicamente aceptable es agua o una solución o suspensión acuosas, y también incluye aceites tales como aquellos utilizados para preparar ungüentos y matrices de polímero tal como se utilizan en insertos oculares. En algunas formas de realización, la composición puede ser una suspensión acusa que comprende el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones oftálmicas líquidas, que incluyen tanto ungüentos como suspensiones, pueden tener una viscosidad adecuada para la vía de administración seleccionada. En algunas formas de realización, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoise.

En algunas formas de realización, las composiciones oftálmicas pueden además comprender uno o más surfactantes, tampones, antioxidantes, ajustadores de la tonicidad, agentes de conservación (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, espesantes policuaternio–1 o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, glicol 400, propilenglicolhidroximetilcelulosa, hidroxipropilguar, ácido hialurónico, e hidroxipropilcelulosa y similares. Los aditivos en la formulación pueden incluir a título no limitativo cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, aceite de ricino y perborato de sodio.

Las composiciones oftálmicas acuosas (soluciones o suspensiones) por lo general no contienen constituyentes fisiológica u oftálmicamente perjudiciales. En algunas formas de realización, en la composición se utiliza agua purificada o desionizada. Es posible adaptar el pH mediante cualesquiera ácidos, bases o tampones ajustadores de pH fisiológica y

oftálmicamente aceptables, dentro del intervalo de aproximadamente 5,0 a 8,5. Los ejemplos oftálmicamente aceptables de ácidos incluyen ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico, y similares, y los ejemplos de bases incluyen hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trimetamina, trishidroximetilamino–metano, y similares. Las sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases anteriormente mencionados

En algunas formas de realización, los métodos implican formar o suministrar una deposición del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Una deposición se refiere a una fuente de agente terapéutico que no es removida rápidamente por las lágrimas ni por otro mecanismo limpiador del ojo. Esto permite que haya elevadas concentraciones continuas, sostenidas, de agente terapéutico presentes en el fluido sobre la superficie externa, por medio de una sola aplicación. Si bien no deseamos quedar comprometido con ninguna teoría, creemos que la absorción y penetración pueden depender tanto de la concentración de la droga disuelta como de la duración del contacto del tejido externo con el fluido que contiene la droga. A medida que se elimina la droga gracias a la limpieza por el fluido ocular y/o por la absorción en el tejido del ojo, se provee más droga, por ejemplo disuelta, en el fluido reabastecido procedente de la deposición. Por lo tanto, el uso de una deposición puede facilitar sustancialmente la carga del tejido ocular para agentes terapéuticos más insolubles. En algunas formas de realización, la deposición puede permanecer hasta ocho horas o más. En algunas formas de realización, la deposición oftálmica incluye, pero no se limita a, suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos, e insertos sólidos.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es un ungüento o por gel. En alguna forma de realización, la composición oftálmica es un vehículo de entrega basado en aceite. En algunas formas de

realización, la composición comprende una base de petróleo o de lanolina al cual se añade el ingrediente activo, usualmente en una cantidad de 0,1 a 2%, y excipientes. Las bases comunes pueden incluir a título no limitativo: aceite mineral, petrolato y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, se aplica el ungüento como una cinta sobre el parpado inferior.

En alguna forma de realización, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas formas de realización, el inserto oftálmico es un inserto biológicamente inerte, blando, bioerosionable, viscoelástico, estable frente a la esterilización después de su exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones debidas a bacterias propagadas por el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas formas de realización, el inserto comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ejemplo una matriz de polímero. Típicamente, la matriz es un polímero y el agente terapéutico se halla generalmente disperso en el mismo o ligado a la matriz del polímero. En algunas formas de realización, el agente terapéutico puede liberarse lentamente desde la matriz mediante disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas formas de realización, el polímero es bioerosionable (soluble) y la velocidad de disolución del mismo puede controlar la liberación del agente terapéutico disperso en el mismo. En otra forma, la matriz de polímero es un polímero biodegradable que se desintegra tal como mediante hidrólisis de manera de así liberar el agente terapéutico ligado al mismo o disperso en el mismo. En otras formas de realización, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados por un recubrimiento polimérico adicional a efectos de mejor aún controlar la liberación. En algunas formas de realización, comprende un polímero biodegradable tal como policaprolactona (PCL), un copolímero etileno/acetato de vinilo (EVA), polialquilcianoacrilato, poliuretano, un nylon, o poli (dl–láctido–co–glicólido) (PLGA), o un copolímero de los mismos. En algunas formas de realización, el agente terapéutico está disperso en el material de la matriz o está disperso en la composición monomérica utilizada para preparar el material de la matriz

antes de la polimerización. En algunas formas de realización, la cantidad de agente terapéutico es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 20%. En otra forma de realización, se utiliza la matriz de polímero, biodegradable o bioerosionable, de manera de que el inserto consumido no haya de ser removido. A medida que el polímero biodegradable o bioerosionable se degrada o dispersa, se libera el agente terapéutico.

En otras formas de realización, el inserto oftálmico comprende un polímero, lo que incluye a título no limitante, los descritos en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.,* pages 12–17 (Jan. 2008), que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia. En algunas formas de realización, el inserto comprende un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ejemplo, la familia de polímeros Eudragit® de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros poli(amidoamina), poli(dimetilsiloxano), óxido de polietileno, poli(láctido–co–glicólido), poli(2–hidroxietilmetacrilato), poli(alcohol vinílico), o poli(propilenfumarato). En algunas formas de realización, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas formas de realización, el inserto es ácido poliacrílico de conjugado de cisteína de 450 kDa.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una película oftálmica. Los polímeros adecuados para tales películas incluyen a título no limitativo, los descritos en Wagh, et al. (*ibid*). En algunas formas de realización, la película es un lente de contacto blando, tales como los fabricados con copolímeros de N,N–dietilacrilamida y ácido metacrílico reticulado con etilenglicol dimetacrilato.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En alguna forma de realización, las microesferas comprenden gelatina. En algunas formas de realización, las

microesferas se inyectan en el segmento posterior del ojo en el espacio coroidal, en la esclerótica, por vía intravítrea o subretinal. En algunas formas de realización, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, pero no a título de limitación, los descritos en Wagh, et al. (*ibid*), que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia. En algunas formas de realización, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido poliitacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico–ácido coglicólico), o poli(ácido láctico). En algunas formas de realización, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas lipídicas sólidas.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica comprende una resina intercambiadora de iones. En algunas formas de realización, la resina intercambiadora de iones es una zeolita inorgánica o una resina orgánica sintética. En algunas formas de realización, la resina intercambiadora de iones incluye, pero no se limita a, las descritas en Wagh, et al. (*ibid*), incorporada en la presente en su totalidad a título de referencia. En algunas formas de realización, la resina intercambiadora de iones es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas formas de realización, el agente terapéutico o un agente de suspensión polimérico está suspendido en un medio acuoso. En algunas formas de realización, las suspensiones poliméricas acuosas pueden estar formuladas de manera tal que retienen la misma viscosidad, o una viscosidad sustancialmente idéntica, en el ojo que la que tenían antes de su administración al ojo. En algunas formas de realización, pueden estar formuladas de manera tal que exista una mayor gelación al entrar en contacto con el fluido lacrimal.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayos

Otro aspecto de la presente invención es el que se refiere a compuestos etiquetados de la invención (radioetiquetados, etiquetados por fluorescencia, etc.) que son útiles no solamente en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la JAK en muestras de tejidos, y para identificar ligandos de JAK mediante ligazón de inhibición de un compuesto etiquetado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen tales compuestos etiquetados.

La presente invención comprende además compuestos isotópicamente etiquetados de la invención. Un compuesto "isotópicamente etiquetado" o "radioetiquetado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos han sido reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número atómico típicamente encontrados en la naturaleza (es decir, de presentación natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: ^{3}H (también se describe como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I e ^{131}I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radioetiquetados de la presente dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radioetiquetado. Por ejemplo, para los ensayos de etiquetado y competición *in vitro* de JAK, por lo general son muy útiles los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S. Para las aplicaciones de formación de imágenes por radio, el ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br son por lo general sumamente útiles.

Debe entenderse que un compuesto "radioetiquetado" o "compuesto etiquetado" es un compuesto en el que se ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas formas de realización el radionúclido se selecciona del grupo consistente en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br. En algunas formas de realización, el compuesto incorpora 1, 2 ó 3 iones deuterio.

La presente invención puede además incluir métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la especialidad, y una persona con la pericia habitual en la especialidad reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Puede utilizarse un compuesto etiquetado de la invención en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, es posible evaluar un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) que está etiquetado, a efectos de establecer su capacidad de ligarse a una JAK mediante la supervisión de la variación de su concentración cuando ha sido puesto en contacto con la JAK, por intermedio del rastreo o seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, es posible evaluar un compuesto de ensayo (etiquetado) para establecer su capacidad de reducir la ligazón de otro compuesto del cual se sabe que se liga a una JAK (es decir, un compuesto estándar). Por lo tanto, la capacidad de un compuesto de ensayo de competir con el compuesto estándar para ligarse a la JAK directamente, está correlacionada directamente con su afinidad de ligazón. A la inversa, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está etiquetado y los compuestos de ensayo están sin etiquetar. Por lo tanto, se supervisa la concentración del compuesto estándar etiquetado a efectos de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y, por lo tanto, se establece la afinidad de ligazón relativa del compuesto de ensayo.

Kits

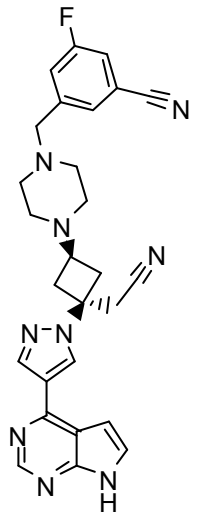
La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la JAK tales como el cáncer, que incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, tales kits pueden además incluir uno o más componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente evidente para las personas con pericia en la especialidad. En el kit pueden haberse incluido también insertos, en forma de insertos o de etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, directivas para la administración, y/o directivas para mezclar los componentes.

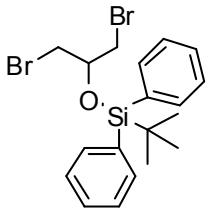
EJEMPLOS

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de modo alguno. Los especialistas en el arte reconocerán con facilidad una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se halló que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo descrito en la presente. En puntos a lo largo de los ejemplos, se indicó la estereoquímica del anillo ciclobutilo, tal como se entiende actualmente después de experimentos nOe de intermediarios Boc–protegidos de piperazina (por ejemplo, productos del Ejemplo 1a, Etapa 8).

Ejemplo 1a. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo

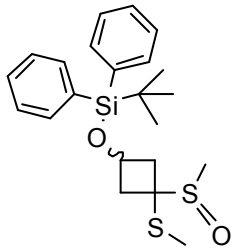


Etapa 1. [2–bromo–1–(bromometil)etoxi](ter–butil)difenilsilano



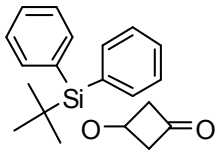
A una solución de 1,3–dibromo–2–propanol (20,00 g, 91,79 mmol) en cloruro de metileno (DCM) (100 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió 1H–imidazol (6,56 g, 96,4 mmol) seguido de ter–butilclorodifenilsilano (25,1 mL, 96,4 mmol) y 4–dimetilaminopiridina (1,12 g, 9,18 mmol). La reacción se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo nuevamente una vez con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash (eluyendo con un gradiente del 0–15% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (42 g, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72–7,66 (m, 4H), 7,51–7,37 (m, 6H), 4,00–3,91 (m, 1H), 3,49–3,45 (m, 4H), 1,09 (s, 9H).

Etapa 2. ter–butil{[3–(metilsulfinil)–3–(metiltio)ciclobutil]oxi}difenilsilano



A una solución de (metilsulfinil)(metiltio)metano (27,70 g, 223,0 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) a –10 °C se añadió gota a gota una solución de 2,5 M n–butil–litio en hexano (89,2 mL, 223 mmol). La mezcla se agitó a –10 °C durante 2 horas. Luego se enfrió hasta –78 °C y se transfirió por medio de una cánula lentamente a una solución de [2–bromo–1–(bromometil)etoxi](ter–butil)difenilsilano (42 g, 93 mmol, de la Etapa 1) en tetrahidrofurano (70 mL, 900 mmol) mantenida a –78 °C. La mezcla se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 2 noches. Se añadió agua y luego el producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash (eluyendo con un gradiente del 0–100% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros (34,1 g, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), diastereoisómeros: δ 7,74–7,58 (m, 8H), 7,48–7,31 (m, 10H), 4,52 (tt, 1H), 4,42 (tt, 1H), 3,05–1,99 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 1,02 (s, 9H).

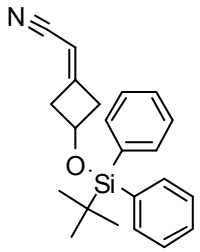
Etapa 3. 3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutanona



Una solución de ter–butil{[3–(metilsulfinil)–3–

(metiltio)ciclobutil]oxi}difenilsilano (17,05 g, 40,7 mmol, de la Etapa 2) en éter (350 mL) enfriado hasta 0 °C se trató con una solución de ácido perclórico 6 M en agua (10 mL) que se prediluyó con agua (7 mL). El baño de retiró y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en buffer pH 7 y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La reacción se realizó nuevamente en la misma escala y los dos lotes se combinaron para purificación. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–5% de acetato de etilo/hexanos dio el producto deseado (15,7 g, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75–7,62 (m, 4H), 7,49–7,33 (m, 6H), 4,59 (tt, 1H), 3,22–3,03 (m, 4H), 1,07 (s, 9H).

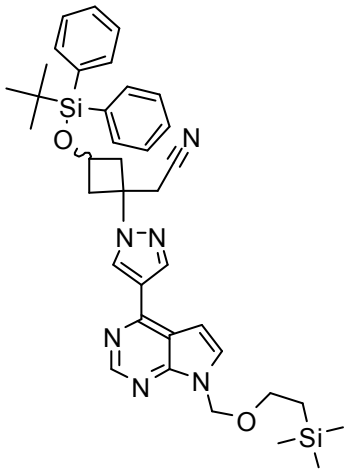
Etapa 4. (3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutiliden)acetonitrilo



A una solución de ter–butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (46,0 mL, 46,0 mmol) a 0 °C se añadió dietilcianometilfosfonato (7,8 mL, 48 mmol). El baño de retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se reenfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de 3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutanona (15,7 g, 48,4 mmol, de la Etapa 3) en tetrahidrofurano (80 mL). Durante el curso de la adición, se añadió más tetrahidrofurano (50 mL) en el recipiente receptor para facilitar la agitación. Después de la adición completa de la cetona, se retiró el baño y la reacción alcanzó la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo un total de tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de 0–10% de acetato de etilo en hexanos dio el producto (16,1 g, 96%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74–7,58 (m, 4H), 7,49–7,34 (m, 6H), 5,13 (dddd, 1H), 4,34 (tt, 1H), 3,16–2,90 (m, 4H), 1,05 (s, 9H).

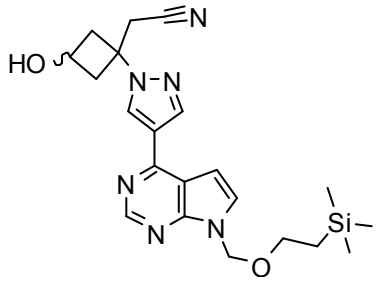
Etapa 5. cis y trans {3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de (3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutiliden)acetonitrilo (16,1 g, 35,2 mmol, de la Etapa 4) y 4–(1H–pirazol–4–il)–7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidina (11,1 g, 35,2 mmol) (preparada como en el documento WO 2007/070514 Ejemplo 65, Etapa 2) en acetonitrilo (100 mL) se añadió 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (5,3 mL, 35 mmol). La reacción se agitó durante tres noches. El acetonitrilo se eliminó al vacío. La cromatografía flash, eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos hasta que el producto comenzó a eluirse, luego se usaron 40 a 66% de acetato de etilo en hexanos para eluir el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros (17,4 g, 75%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), diastereoisómeros (M = mayor, min = menor): δ 8,86 (s, 1H M), 8,81 (s, 1H min), 8,37 (s 1H, M), 8,30 (s, 1H M), 8,26 (s, 1H min), 8,25 (s, 1H min), 7,67–7,35 (m, 11H M & 11H min), 6,81 (d, 1H M), 6,73 (d, 1H min), 5,68 (s, 2H M),

5,66 (s, 2H min), 4,45 (tt, 1H min), 4,33 (tt, 1H M), 3,59–3,50 (m, 2H M & 2H min), 3,23 (s, 2H min), 3,11–3,00 (m, 2H min), 2,90 (s, 2H M), 2,88–2,80 (m, 4H M), 2,64–2,54 (m, 2H min), 1,08 (s, 9H min), 1,03 (s, 9H M), 0,97–0,88 (m, 2H M & 2H min), –0,06 (s, 9H M), –0,07 (s, 9H min); LCMS $(M+H)^+$: 663,3.

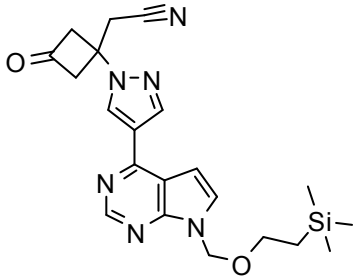
Etapa 6. cis y trans {3–hidroxi–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A {3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (8,7 g, 13,1 mmol, como una mezcla de diastereoisómeros de la Etapa 5) en etanol (355 mL) se añadió hidróxido de sodio 5,0 M en agua (90 mL, 450 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas. Se añadió agua adicional y luego el etanol se eliminó usando evaporación rotativa. La mezcla luego se dividió en acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo un total de tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El residuo se azeotropó con benceno. Esta reacción se realizó nuevamente en la misma escala y el producto crudo de ambas corridas se combinó para purificación. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el producto en forma de una espuma blanquecina (9,3 g, 83%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), diastereoisómeros (M=mayor, min=menor): δ 8,84 (s, 1H M & 1H min), 8,41 (s, 1H min), 8,39 (s, 1H M), 8,31 (s, 1H min), 8,30 (s, 1H M), 7,40 (d, 1H M & 1H min), 6,80 (d, 1H M & 1H min), 5,67 (s, 2H M & 2H min), 4,60–4,44 (m, 1H M & 1H min), 3,59–

3,46 (m, 2H M & 2H min), 3,25 (s, 2H min), 3,25–3,16 (m, 2H min), 3,08 (s, 2H M), 3,10–3,00 (m, 2H M), 2,84–2,73 (m, 2H M), 2,64–2,51 (m, 2H min), 0,97–0,87 (m, 2H M & 2H min), –0,06 (s, 9H M & 9H min); LCMS $(M+H)^+$: 425,0.

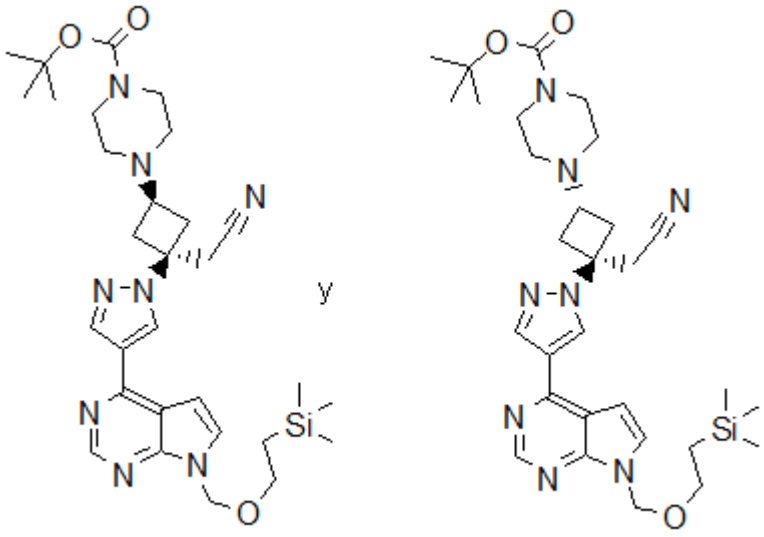
Etapa 7. {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de {3–hidroxi–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (9,3 g, 22 mmol, como una mezcla de diastereoisómeros de la Etapa 6) en cloruro de metileno (300 mL) a 0 °C se añadió peryodinano de Dess–Martin (10,0 g, 24 mmol). Después de un tiempo de reacción de 2 horas, la mezcla se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se lavaron con más NaOH 1 N, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el producto en forma de una espuma amarilla. El rendimiento teórico se asumió para usar en la Etapa 8. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,11–4,00 (m, 2H), 3,74–3,61 (m, 2H), 3,59–3,50 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 0,96–0,88 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 423,0.

*Etapa 8. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–*carboxilato de ter–butilo*; y 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–*

(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato de ter–butilo



y

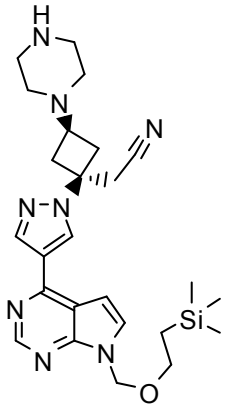
Cianoborhidruro de sodio (0,693 g, 11,0 mmol) y dicloruro de zinc (0,752 g, 5,51 mmol) se precombinaron en metanol y se agitaron durante 2 horas tal como se describe en *J. Org. Chem.* **1985,** *50*, pp. 1927–1932. {3–Oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (4,66 g, 11,0 mmol, de la Etapa 7) y piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (4,11 g, 22,0 mmol) se disolvieron en metanol (200 mL), luego se añadió la solución premezclada de cianoborhidruro de sodio y dicloruro de zinc. La reacción se dejó bajo agitación durante 4 noches. El metanol se eliminó al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el producto como una mezcla de diastereoisómeros. HPLC quiral (Chiralcel OJ–H, 20 x 250 mm, 5 u

empaquetamiento, 30% de EtOH/70% de hexanos con una tasa de flujo de 12 mL/min, con una carga de aproximadamente 31 mg/inyección) se usó para separar los diastereoisómeros cis y trans. Pico 1, *cis*: (tiempo de retención 9,80 min): 1,48 g, 23%; y Pico 2, *trans*: (tiempo de retención 13,54 min): 1,58 g, 24%.

^{1}H RMN pico 1 (300 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1h), 7,58 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,60–3,52 (m, 2H), 3,46–3,38 (m, 4H), 2,92 (tt, 1H), 2,83–2,72)m, 2H), 2,72–2,60 (m, 2H), 2,40–2,29 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 0,90–0,82 (m, 2H), –0,10 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 593,4.

^{1}H RMN pico 2 (400 MHz, d_6–dmso): δ 8,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,62–3,53 (m, 2H), 3,50–3,40 (m, 4H), 3,32 (dd, 2H), 3,11–3,01 (m, 2H), 2,89 (tt, 1H), 2,53–2,42 (m, 2H), 2,40–2,31 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 0,92–0,82 (m, 2H), –0,09 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 593,4.

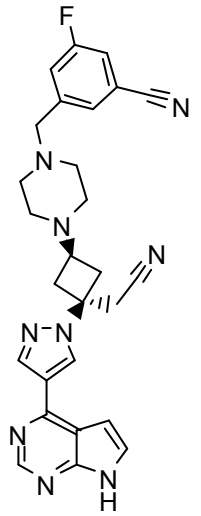
Etapa 9. {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (1,48 g, 2,50 mmol, Pico 1 de la Etapa 8) en 1,4–dioxano (90 mL) se añadió HCl 4,0 M en agua (20 mL, 60 mmol) y se agitó durante dos noches. La mezcla de reacción se vertió en

bicarbonato de sodio saturado, suficiente cantidad para volverse básica. El dioxano se eliminó al vacío. El producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se usó sin ulterior purificación (1,18 g, 96%). LCMS $(M+H)^+$: 493,1.

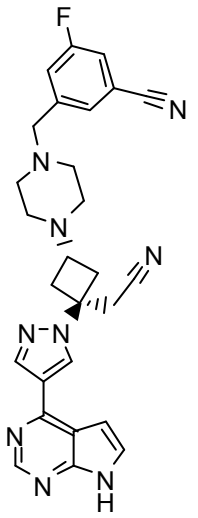
Etapa 10. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo



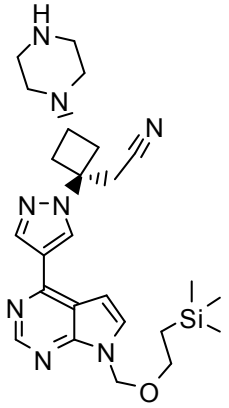
{cis–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,080 g, 0,16 mmol, de la Etapa 9) y 3–bromo–5–fluorobenzaldehído (0,046 g, 0,23 mmol, Matrix Scientific) se combinaron en cloruro de metileno (3 mL) y después de 10 minutos, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,138 g, 0,649 mmol). La reacción se continuó durante la noche. NaOH 1 N se añadió en la mezcla y luego el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se disolvió luego en N,N–dimetilformamida (2 mL) y se añadió cianuro de zinc (0,114 g, 0,974

mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g, 0,03 mmol) se añadió, el recipiente de reacción se selló y se calentó en el microondas hasta 120 °C durante 30 minutos. La mezcla se dividió en agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo un total de tres veces. Los extractos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se agitó en una mezcla 1:1 de TFA:DCM (4 mL) durante 2 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se agitó con 0,3 mL de etilendiamina en metanol (4 mL) durante la noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto deseado en forma de la base libre (0,01 g, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,50–7,43 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,13–2,99 (m, 1H), 2,88–2,77 (m, 2H), 2,77–2,66 (m, 2H), 2,65–2,40 (br, 8H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –111,45 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 496,3.

Ejemplo 1b. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo

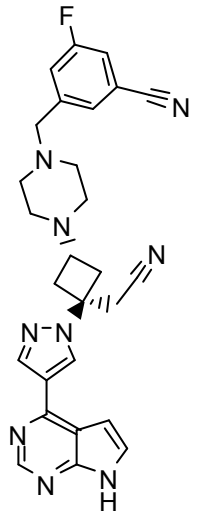


Etapa 1. {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (1,58 g, 2,66 mmol, Pico 2 del Ejemplo 1a, Etapa 8) en 1,4–dioxano (100 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en agua (20 mL) y se agitó durante la noche durante dos noches. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado en cantidad suficiente para neutralizar y volverse básica. El dioxano luego se eliminó de la mezcla al vacío. El producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se usó sin ulterior purificación (1,3 g, 100%). LCMS $(M+H)^+$: 493,1.

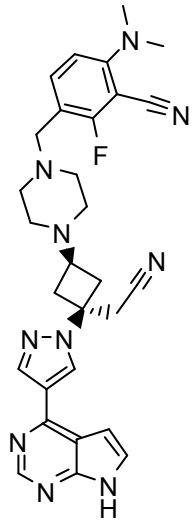
Etapa 2. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo



{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,047 g, 0,095 mmol, de la Etapa 1) y 3–bromo–5–fluorobenzaldehído (0,027 g, 0,13 mmol, Matrix Scientific) se agitaron en cloruro de metileno (1 mL) durante 10 minutos, luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,0809 g, 0,382 mmol). La reacción se continuó durante la noche. NaOH 1 N se añadió y luego el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en N,N–dimetilformamida (2 mL), cianuro de zinc (0,12 g, 1,0 mmol) se añadió, luego la mezcla se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno a través durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,040 g, 0,035 mmol) se añadió. El recipiente de reacción se selló y se calentó en el microondas durante 30 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. El producto se extrajo con un total de tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron

sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El residuo se agitó en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético (TFA):DCM (4 mL) durante 2 horas y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo luego se agitó con 0,3 mL de etilendiamina en 4 mL de metanol durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,50–7,42 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,11–3,01 (m, 2H), 2,94 (tt, 1H), 2,63–2,36 (m, 10H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –111,43 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 496,3.

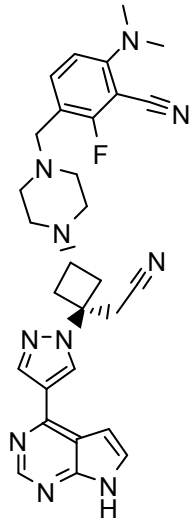
Ejemplo 2a. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–6–(dimetilamino)–2–fluorobenzonitrilo



A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1a, Etapa 9) y 6–(dimetilamino)–2–fluoro–3–formilbenzonitrilo (0,018 g, 0,091 mmol) en

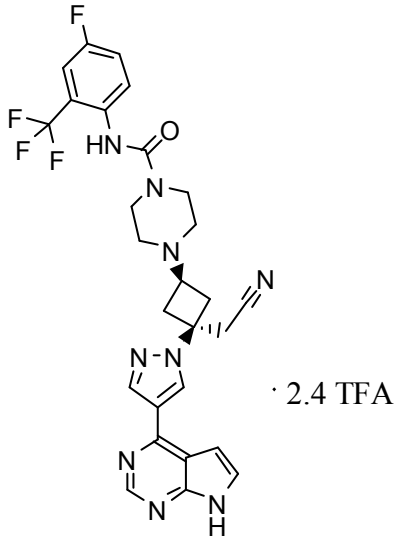
cloruro de metileno (1 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,052 g, 0,24 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en NaOH 1 N, salmuera y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas. El solvente luego se eliminó al vacío y el residuo se agitó en una solución de metanol (1,5 mL) con 0,3 mL de etilendiamina. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,015 g, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,12 (s, 2H). 3,08 (s, 6H), 2,87 (tt, 1H), 2,82–2,74 (m, 2H), 2,72–2,64 (m, 2H), 2,60–2,20 (br m, 8H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –112,00 (d, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 539,3.

Ejemplo 2b. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–6–(dimetilamino)–2–fluorobenzonitrilo



Siguió el procedimiento para el Ejemplo 2a, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) como material de partida para obtener el producto en forma de la base libre, en el mismo rendimiento (0,015 g, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 3,04–2,96 (m, 2H), 2,95–2,86 (m, 1H), 2,80–1,60 (br m, 10H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): –112,08 (d, 1F); δ LCMS $(M+H)^+$: 539,0.

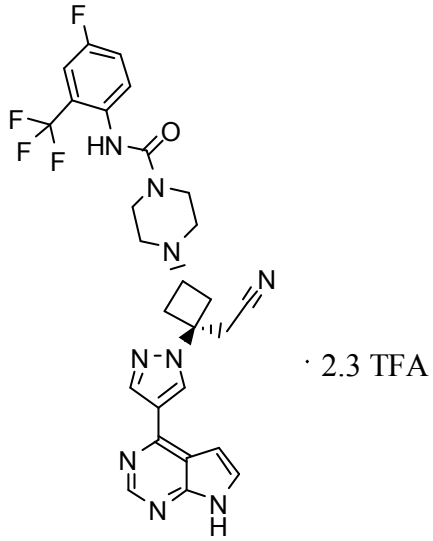
Ejemplo 3a. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[4–fluoro–2–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–carboxamida 2,4 x sal de (trifluoroacetato)



{cis–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,027 g, 0,055 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y se añadieron trietilamina (23 µL, 0,16 mmol) seguido de 4–fluoro–1–isocianato–2–(trifluorometil)benceno (10 mg, 0,06

mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó con TFA/DCM 1:1 durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en MeOH hasta que la desprotección estuviera completa. HPLC–MS (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA) se usó para purificar el producto. El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de 2,4 x sal de TFA (10 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,33 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,24–2,78 (m, 15H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –59,88 (s, 3F), –74,61 (s, 7,2F), –114,58 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 568,3.

Ejemplo 3b. 4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[4–fluoro–2–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–carboxamida 2,3 x sal de (trifluoroacetato)

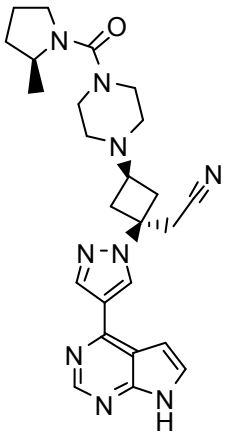


· 2.3 TFA

{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,015 g, 0,030 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadieron trietilamina (13 µL, 0,091 mmol)

seguido de 4–fluoro–1–isocianato–2–(trifluorometil)benceno (7 mg, 0,03 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 DCM:TFA durante 1 hora, luego con exceso de etilendiamina en metanol HPLC–MS (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA) se usó para purificar el producto. El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de 2,3 x sal de trifluoroacetato (7 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,31 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,58–7,50 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,57–2,73 (m, 15H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –59,91 (s, 3F), –74,58 (s, 6,9F), –114,62 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 568,2.

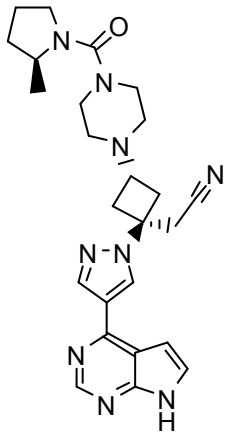
Ejemplo 4a. {cis–3–(4–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una mezcla de (2S)–2–metilpirrolidina (0,0142 mL, 0,142 mmol) en cloruro de metileno (0,13 mL) y tetrahidrofurano (0,38 mL) se añadió trietilamina (0,099 mL, 0,710 mmol) seguido de fosfeno 1,89 M en tolueno (0,113 mL, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, seguido de evaporación y alto vacío para eliminar el exceso de reactivos. Trietilamina (0,040 mL, 0,28 mmol) se añadió otra vez seguido de acetonitrilo (0,4 mL) y tetrahidrofurano (0,38 mL). A esta solución se añadió {cis–3–

piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,035 g, 0,071 mmol, del Ejemplo 1a, Etapa 9) y la reacción se agitó durante la noche. El solvente luego se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego se evaporó y se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol (1,5 mL) hasta la desprotección completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^1H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,89–3,78 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,36–2,99 (m, 6H), 2,92 (tt, 1H), 2,71–2,53 (m, 4H), 2,42–2,19 (m, 4H), 2,06–1,95 (m, 1H), 1,86–1,71 (m, 1H), 1,69–1,48 (m, 1H), 1,43–1,26 (m, 1H), 1,06 (d, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 474,0.

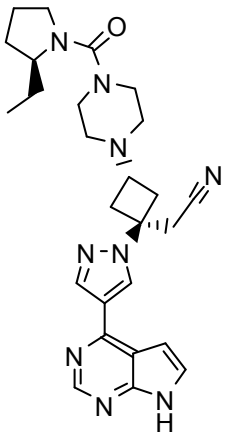
Ejemplo 4b. {trans–3–(4–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una mezcla de (2S)–2–metilpirrolidina (0,0122 mL, 0,122 mmol) en cloruro de metileno (0,11 mL) y tetrahidrofurano (0,32 mL) se añadió trietilamina (0,0849 mL, 0,609 mmol) seguido de fosfeno 1,89 M en tolueno (0,0966 mL, 0,183 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora,

seguido de evaporación y alto vacío para eliminar el exceso de reactivos. Trietilamina (0,0339 mL, 0,244 mmol) se añadió otra vez seguido de acetonitrilo (0,3 mL) y tetrahidrofurano (0,32 mL). A esta solución se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) y la reacción se agitó durante la noche. El solvente luego se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego se evaporó y se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol (1,5 mL) hasta la desprotección completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,91–3,76 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,30–3,18 (m, 4H), 3,15–3,05 (m, 2H), 3,04–2,94 (m, 2H), 2,78 (tt, 1H), 2,41–2,18 (m, 6H), 2,06–1,94 (m, 1H), 1,83–1,70 (m, 1H), 1,67–1,49 (m, 1H), 1,42–1,26 (m, 1H), 1,06 (d, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 474,2.

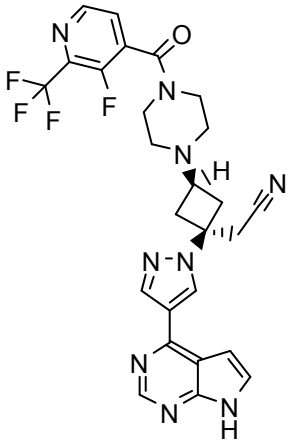
Ejemplo 5. {trans–3–(4–{[(2S)–2–etilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Fosgeno 1,89 M en tolueno (0,0966 mL, 0,183 mmol) se añadió a una solución de trietilamina (0,0849 mL, 0,609 mmol) en cloruro de metileno (0,11 mL) y tetrahidrofurano (0,32 mL). Una solución de clorhidrato de (2S)–2–etilpirrolidina (0,0165 g, 0,122 mmol, preparada tal como se describe en Chemistry — An European Journal, 12(28), 7398–7410; 2006 y WO 2005/103020) en cloruro de metileno (0,7 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. {trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se añadió en una solución de acetonitrilo (0,5 mL). La reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego se evaporó y se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol (1,5 mL) hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%).

^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,86–3,75 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,32–3,18 (m, 4H), 3,15–2,94 (m, 4H), 2,78 (tt, 1H), 2,41–2,18 (m, 6H), 2,03–1,90 (m, 1H), 1,83–1,72 (m, 1H), 1,67–1,49 (m, 2H), 1,46–1,31 (m, 1H), 1,30–1,15 (m, 1H), 0,77 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 488,3.

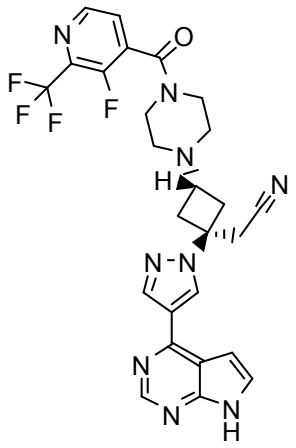
Ejemplo 6a. {cis–3–{4–[3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una mezcla de ácido 3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotínico (0,270 g, 1,29 mmol, Oakwood) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,636 g, 1,44 mmol, Advanced ChemTech) en N,N–dimetilformamida (5 mL) se añadió Trietilamina (0,417 mL, 2,99 mmol) y esto se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,590 g, 1,20 mmol, del Ejemplo 1a, Etapa 9) en una solución de N,N–dimetilformamida. La reacción se agitó durante la noche. Más trietilamina (1,2 mL, 8 mmol), ácido 3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotínico (0,270 g, 1,29 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,636 g, 1,44 mmol) se combinaron en N,N–dimetilformamida (5 mL, 60 mmol) al costado y la mezcla de reacción incompleta se añadió. Después de agitar durante algunas horas, la mezcla de reacción ahora completa se dividió en acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo un total de tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA en DCM (40 mL) durante 3 horas, luego los solventes se eliminaron al vacío. La desprotección se completó por agitación con exceso de etilendiamina (2,4 mL totales añadidos en porciones) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La porción

acuosa se extrajo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM se usó para purificar el producto. El producto, como un vidrio, se reconstituyó en MeCN/H_2O, se congeló y se liofilizó (260 mg, 39%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,13 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,69–8,67 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 3,76–3,58 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,31–3,23 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,70–2,55 (m, 4H), 2,47–2,20 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –64,52 (d, 3F), –129,01 (qd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 554,3.

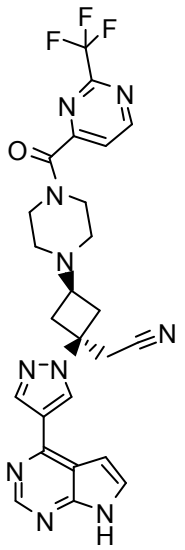
Ejemplo 6b. {trans–3–{4–[3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Una mezcla de ácido 3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotínico (0,331 g, 1,58 mmol, Oakwood), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,700 g, 1,58 mmol, Advanced ChemTech) y trietilamina (0,68 mL, 4,9 mmol) en N,N–dimetilformamida (6 mL) se preagitó durante 10 minutos, seguido de la adición de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,600 g, 1,22 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) en N,N–dimetilformamida (6 mL). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla

de reacción se dividió en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el intermediario protegido con SEM. El producto se desprotegió primero agitando con ácido trifluoroacético (5 mL) en cloruro de metileno (5 mL) durante 4 horas, luego evaporación, seguido de agitación con etilendiamina (1,63 mL, 24,4 mmol) en metanol (10 mL) hasta que la desprotección estuviera completa. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo un total de tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH/DCM se usó para purificar el producto. El producto así obtenido se repurificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,2 g, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,90–3,81 (m, 2H), 3,43–3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,13–3,02 (m, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,58–2,46 (m, 4H), 2,46–2,38 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –67,40 (d, 3F), –129,37 (qd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 553,8.

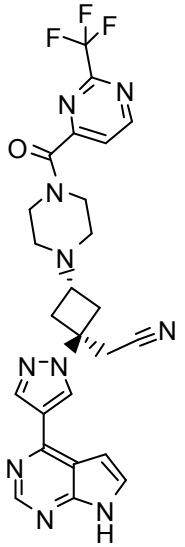
Ejemplo 7a. [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



Una solución de ácido 2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,015 g, 0,076 mmol, preparado por hidrólisis del éster metílico obtenido de Apollo tal como se describe en el documento WO 2006/067445), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,023 g, 0,061 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,021 mL, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se preagitó, luego a ello se añadió {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, del Ejemplo 1a, Etapa 9) en una solución de Tetrahidrofurano (1 mL). La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo y se añadieron bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl diluido, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego los solventes se evaporaron y la desprotección se completó agitando con exceso de etilendiamina en metanol. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^1H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,72–3,63 (m,

2H), 3,47 (s, 2H), 3,39–3,32 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,74–2,56 (m, 4H), 2,47–2,39 (m, 2H), 2,36–2,27 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –69,57 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 537,2.

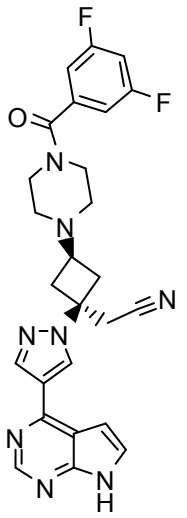
Ejemplo 7b. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



Una mezcla de ácido 2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,225 g, 1,17 mmol, preparado por hidrólisis del éster metílico obtenido de Apollo tal como se describe en WO2006/067445), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,29 g, 0,76 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,26 mL, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se preagitó durante 15 minutos, seguido de la adición de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,188 g, 0,380 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) en tetrahidrofurano (10 mL). La reacción se agitó durante la noche. THF se eliminó al vacío. El residuo se dividió en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo un total de tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo

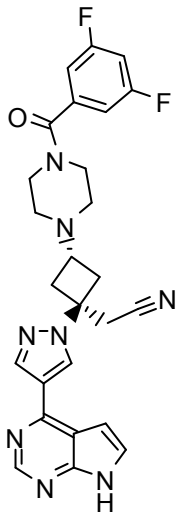
con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM se usó para purificar te el intermediario protegido con SEM. La desprotección se efectuó agitando con ácido trifluoroacético (10 mL) en cloruro de metileno (10 mL) durante 2 horas, seguido de evaporación del solvente al vacío, luego agitación con metanol (6 mL, 200 mmol) con etilendiamina (0,5 mL, 7 mmol) durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash se usó para purificar el producto, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM. El producto se repurificó HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). Acetonitrilo se eliminó del eluyente con la masa deseada por medio de evaporación rotativa, luego la solución acuosa restante se neutralizó por adición de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se repurificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (99 mg, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9,13 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,89–3,81 (m, 2H), 3,59–3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,13–3,03 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,59–2,42 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –72,43 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 537,0.

Ejemplo 8a. {cis–3–[4–(3,5–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de cloruro de 3,5–difluorobenzoílo (54 mg, 0,30 mmol, Aldrich) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,203 mmol, del Ejemplo 1a, Etapa 9) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió trietilamina (0,085 mL, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante la noche y el solvente se eliminó al vacío. El producto luego se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego se evaporó y se agitó con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la eliminación de hidroximetilo estuviera completa. El compuesto luego se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (16 mg, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (tt, 1H), 7,20–7,13 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,67–3,56 (br m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,32–3,23 (m, 2H), 2,95 (tt, 1H), 2,70–2,55 (m, 4H), 2,43–2,24 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –109,01 (dd, 2F); LCMS $(M+H)^+$: 503,2.

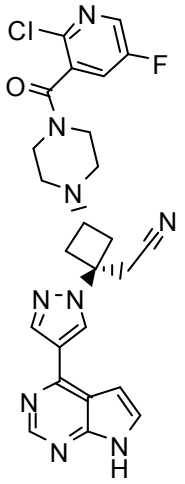
Ejemplo 8b. {trans–3–[4–(3,5–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió trietilamina (0,025 mL, 0,18 mmol) seguido de cloruro de 3,5–difluorobenzoílo (0,012 mL, 0,091 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante algunas horas, luego se concentró por evaporación rotativa. El producto luego se desprotegió agitando primero con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección de SEM estuviera completa. El compuesto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (20 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,36 (tt, 1H), 7,21–7,12 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 3,72–3,56 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,37–3,25 (m, 2H), 3,08–2,94 (m, 2H), 2,83 (tt, 1H), 2,46–2,24 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –109,00 (dd, 2F); LCMS $(M+H)^+$: 503,2.

Ejemplo 9b. {trans–3–{4–[(2–cloro–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–

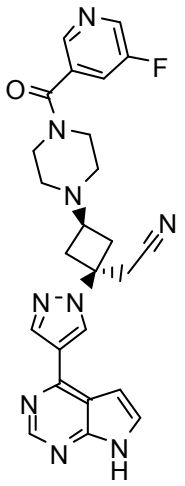
pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Una mezcla de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0,027 g, 0,15 mmol, Matrix), trietilamina (0,041 g, 0,40 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,046 g, 0,12 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (0,6 mL) se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,050 g, 0,10 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) en tetrahidrofurano (0,6 mL). La reacción se agitó durante 3 horas, el solvente se evaporó y la mezcla se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta completar la desprotección. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (23 mg, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,77–3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,27–3,16 (m, 2H), 3,08–2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,45–2,23 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –128,62 (d, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 520,1/522,1.

Ejemplo 10a. {cis–3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–

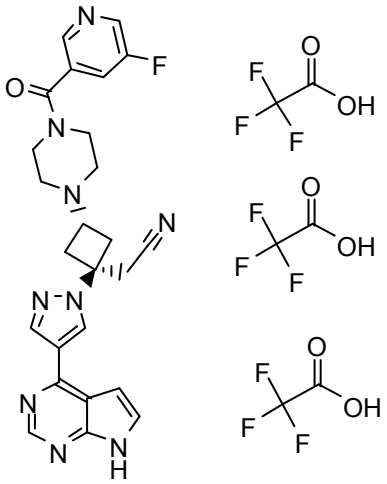
1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Una mezcla de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0,027 g, 0,15 mmol, Matrix), trietilamina (0,041 g, 0,40 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,046 g, 0,12 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (0,6 mL) se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,050 g, 0,10 mmol, Ejemplo 1a, Etapa 9) en tetrahidrofurano (0,6 mL). La reacción se agitó durante 3 horas y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se evaporó para obtener el intermediario limpio protegido con SEM. Esto se hidrogenó bajo 55 psi de hidrógeno durante la noche en una mezcla desgasificada de etanol (5 mL) con paladio sobre carbón (0,011 g, 0,010 mmol, 10%, húmedo de tipo Degussa) y bicarbonato de sodio (0,0259 g, 0,304 mmol). La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con etanol y el solvente se eliminó al vacío. El residuo luego se azeotropó una vez con tolueno. La desprotección se realizó por agitación con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, evaporación, luego agitación con 0,4 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de

H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 20%) ^1H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,39 (s, 1h), 7,85 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,64 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,37–3,28 (br, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,69–2,56 (m, 4H), 2,41 (br, 2H), 2,32 (br, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –126,62 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 486,4.

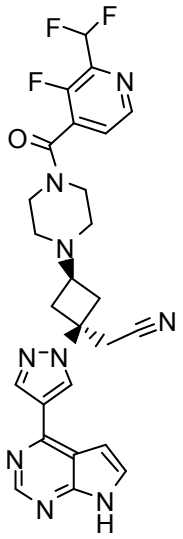
Ejemplo 10b. {trans–3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo sal de tris(trifluoroacetato)



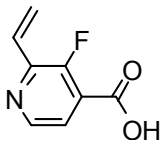
A una solución de {trans–3–{4–[(2–cloro–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (18 mg, 0,035 mmol, del Ejemplo 9b) en etanol (5 mL) se añadió bicarbonato de sodio (0,0259 g, 0,304 mmol) y la mezcla se desgasificó. Paladio sobre carbón (0,011 g, 0,010 mmol, 10% sobre carbón, húmedo, de tipo Degussa) se añadió y la mezcla se agitó y se sacudió bajo 55 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con metanol y se evaporó, luego se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó

para obtener el producto en forma de te 3 x sal de TFA (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,92 (tt, 1H), 2,66–2,25 (m, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –74,75 (s, 9F), –126,45 (d, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 486,2.

Ejemplo 11a. {cis–3–{4–[2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



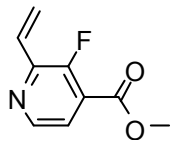
Etapa 1. Ácido 3–fluoro–2–vinilisonicotínico



Una solución de ácido 2–cloro–3–fluoroisonicotínico (1,50 g, 8,55 mmol, Matrix), dibutilvinilboronato (2,82 mL, 12,8 mmol, Aldrich) y carbonato de potasio (1,42 g, 10,25 mmol) en N,N–dimetilacetamida (9 mL) y agua (3 mL) se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 20 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,59 g, 0,51

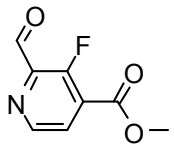
mmol) se añadió y la mezcla se desgasificó de modo similar durante otros 10 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó en el microondas durante 25 minutos a 135 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando HPLC preparativa (detección UV) eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA. Esta reacción se corrió otra vez en la misma escala y el producto de ambas corridas se reunió. El solvente se eliminó del eluyente que contenía el producto deseado al vacío (1,3 g, 46%). ^{1}H RMN (282 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H); ^{19}F RMN (300 MHz, CD_3OD): δ –129,64 (d, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 167,9.

Etapa 2. 3–fluoro–2–vinilisonicotinato de metilo



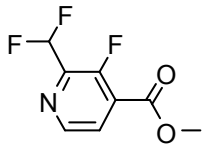
A una solución de ácido 3–fluoro–2–vinilisonicotínico (1,3 g, 7,8 mmol, de la Etapa 1) en metanol (20 mL) enfriado hasta 0 °C, se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano 2,0 M en éter (21,6 mL, 44 mmol). Una vez completa la reacción, se añadió ácido acético gota a gota para neutralizar el exceso de reactivo y el volumen del solvente se redujo al vacío. La mezcla se dividió en solución saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La porción acuosa se extrajo con un total de tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron y El producto se usó sin ulterior purificación (1,4 g, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 182,0.

Etapa 3. 3–fluoro–2–formilisonicotinato de metilo



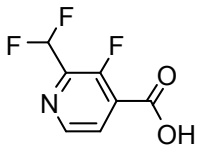
Ozono se burbujeó a través de una solución de 3–fluoro–2–vinilisonicotinato de metilo (1,4 g, 7,73 mmol, de la Etapa 2) en cloruro de metileno (100 mL) a –78 °C hasta que persistió el color azul del exceso de ozono. Nitrógeno se burbujeó a través de la solución durante 1 minuto para purgar el exceso de ozono y luego la trifenilfosfina (3,9 g, 15 mmol) se añadió y la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El compuesto se cargó en seco en gel de sílice. La cromatografía flash eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexanos dio el producto (0,8 g, 57%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,27 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H).

Etapa 4. 2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinato de metilo



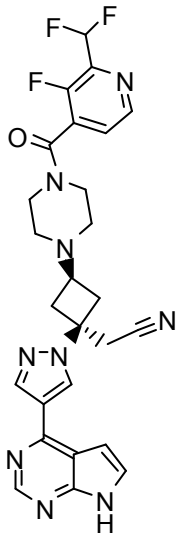
A una solución de 3–fluoro–2–formilisonicotinato de metilo (0,80 g, 4,4 mmol, de la Etapa 3) en cloruro de metileno (30 mL) y etanol (0,06 mL) a 0 °C se añadió Deoxo–Fluor® (Aldrich (3 mL, 20 mmol). La reacción se continuó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción fría. El producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se usó sin ulterior purificación (0,44 g, 49%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,59 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,00 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ –117,85 (dd, 2F), –125,97 (td, 1F).

Etapa 5. Ácido 2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotínico



A una solución de 2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinato de metilo (0,44 g, 2,1 mmol, de la Etapa 4) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,45 g, 11 mmol) en agua (10 mL). La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó por adición de una solución de ácido cítrico. El producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron para obtener producto, que se usó sin ulterior purificación en la Etapa 6. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H).

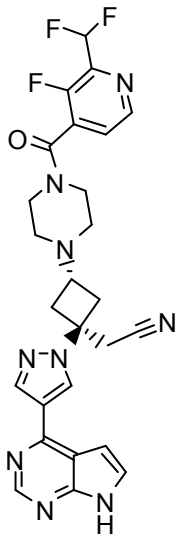
Etapa 6. {cis–3–{4–[2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una combinación preagitada de ácido 2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotínico (0,014 g, 0,076 mmol, de la Etapa 5), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,023 g, 0,061 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,027 mL, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se

añadió {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, Ejemplo 1a, Etapa 9) en forma de un sólido. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, seguido de HCl diluido. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego el solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,08 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,67 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,28–3,20 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,70–2,54 (m, 4H), 2,41 (br, 2H), 2,30 (br, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –117,95 (dd, 2F), –131,83 – –131,97 (m, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 536,3.

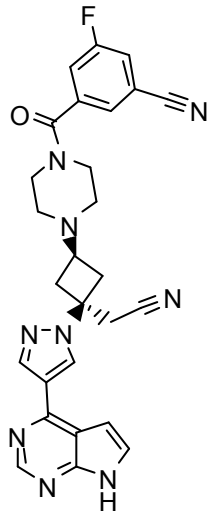
Ejemplo 11b. {trans–3–{4–[2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Una mezcla de ácido 2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotínico (0,34 g, 1,8 mmol, del Ejemplo 11a, Etapa 5), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,72 g, 1,9 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,81 mL, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se preagitó durante 15 min, luego a eso se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,581 g, 1,18 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) en una solución de tetrahidrofurano (30 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego THF se eliminó al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el intermediario protegido con SEM. La desprotección se realizó por agitación con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego eliminación del solvente al vacío seguido de agitación con exceso de etilendiamina en metanol hasta completar la desprotección. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener

el producto en forma de la base libre (0,137 g, 22%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,10–3,02 (m, 2H), 2,95 (tt, 1H), 2,55–2,46 (m, 4H), 2,41 (dd, 2H); ^{19} F RMN (376 MHz, CD_3OD): δ –119,68 (ddd, 2F), –132,42 (td, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 536,0.

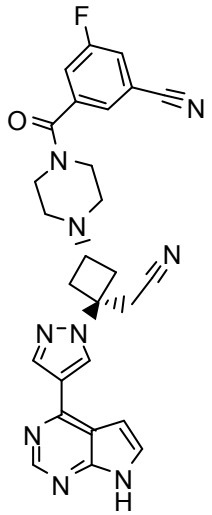
Ejemplo 12a. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–fluorobenzonitrilo



Se acopló ácido 3–ciano–5–fluorobenzoico (12 mg, 0,076 mmol, Oakwood) con {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) por el procedimiento destacado en la Etapa 6 de Ejemplo 11a, para obtener 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–fluorobenzonitrilo as la base libre (11 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,08 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (ddd, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,69–3,56 (m, 2H), 3,50–3,22 (br m, 4H), 2,96

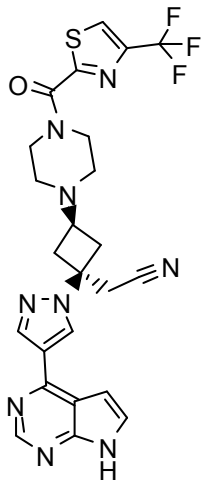
(tt, 1H), 2,69–2,56 (m, 4H), 2,44–2,24 (br m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –109,87 (t, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 509,9.

Ejemplo 12b. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–fluorobenzonitrilo



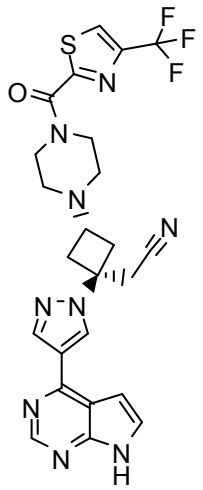
Siguió el procedimiento del Ejemplo 11a, Etapa 6, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) y ácido 3–ciano–5–fluorobenzoico (0,015 g, 0,091 mmol, Oakwood) para obtener el producto (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (ddd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,71–3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,35–3,25 (m, 2H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,46–2,24 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –109,86 (t, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 510,2.

Ejemplo 13a. [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



Usando ácido 4–(trifluorometil)–1,3–tiazole–2–carboxílico (15 mg, 0,076 mmol, SynQuest) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) por medio del procedimiento análogo al Ejemplo 11a, Etapa 6, dio [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo (10 mg, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,24–4,13 (m, 2H), 3,72–3,63 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,71–2,56 (m, 4H), 2,48–2,39 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –62,71 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 541,8.

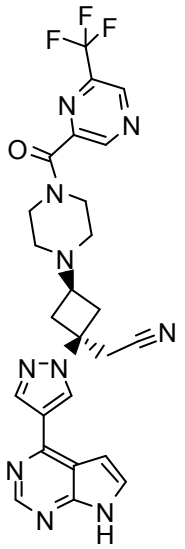
Ejemplo 13b. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



A una solución de ácido 4–(trifluorometil)–1,3–tiazole–2–carboxílico (0,021 g, 0,11 mmol, SynQuest), Trietilamina (0,038 mL, 0,27 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,032 g, 0,085 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,035 g, 0,071 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) como una solución en una alícuota de tetrahidrofurano (0,5 mL). La reacción se elaboró por división en NaOH 1 N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, seguido de eliminación del solvente al vacío, luego se agitó con etilendiamina 0,2 mL en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 8,82 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,27–4,16 (m, 2H), 3,75–3,66 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,07–2,97 (m, 2H), 2,85 (tt, 1H), 2,48–2,34 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –62,73 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$:

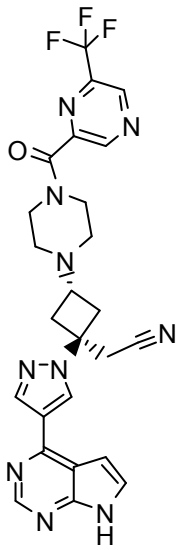
542,2.

Ejemplo 14a. [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–(trifluorometil)pirazin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



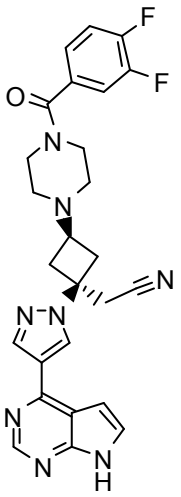
Una solución de 6–(trifluorometil)pirazin–2–carboxílico (15 mg, 0,076 mmol, Anichem) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) se acoplaron y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11a, Etapa 6, para obtener el producto como la base libre (7 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,75–3,65 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,46–3,40 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,72–2,55 (m, 4H), 2,48–2,39 (m, 2H), 2,37–2,29 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –66,71 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 537,2.

Ejemplo 14b. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–(trifluorometil)pirazin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



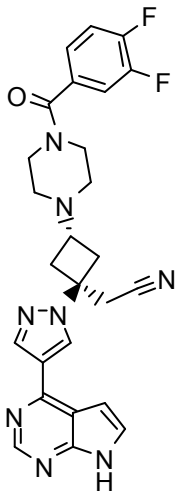
Una solución de 6–(trifluorometil)pirazin–2–carboxílico (12 mg, 0,061 mmol, Anichem) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se acoplaron y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11a, Etapa 6, para obtener el producto como la base libre (6 mg, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,77–3,68 (m, 2H), 3,50–3,44 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,08–2,95 (m, 2H), 2,85 (tt, 1H), 2,48–2,29 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –66,71 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 536,8.

Ejemplo 15a. {cis–3–[4–(3,4–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



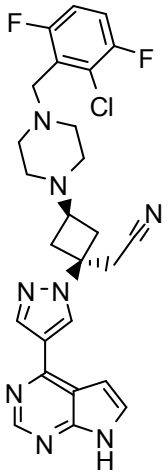
A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió trietilamina (0,025 mL, 0,18 mmol) seguido de cloruro de 3,4–difluorobenzoílo (0,011 mL, 0,091 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante la noche y luego el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego eliminación del solvente al vacío, seguido de agitación con exceso de etilendiamina (0,2 mL) en metanol durante 2 horas. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56–7,47 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,61 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,40–3,26 (br, 2H), 2,95 (tt, 1H), 2,69–2,55 (m, 4H), 2,44–2,21 (br m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –137,34 (dddd, 1F), –138,23 (ddd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 503,1.

Ejemplo 15b. {trans–3–[4–(3,4–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 15a, en la misma escala, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56–7,46 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,63 (br, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,40–3,27 (br, 2H), 3,05–2,97 (m, 2H), 2,83 (tt, 1H), 2,43–2,22 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –137,32 (dddd, 1F), –138,22 (ddd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 503,1.

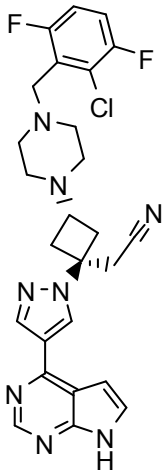
Ejemplo 16a. {cis–3–[4–(2–cloro–3,6–difluorobenzil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) y 2–cloro–3,6–difluorobenzaldehído (0,016 g, 0,091 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,052 g, 0,24 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en NaOH 1 N, salmuera y DCM. La porción acuosa se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas. El solvente luego se eliminó al vacío y el residuo se agitó con 0,3 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,015 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,87 (tt, 1H), 2,61–2,13 (m, 12H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –117,52 – –117,64 (m, 1F), –118,99 (ddd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 523,2/525,2.

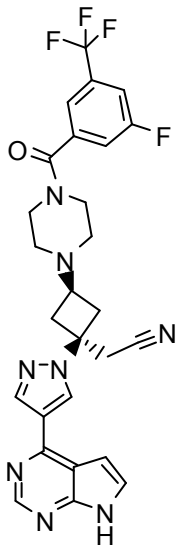
Ejemplo 16b. {trans–3–[4–(2–cloro–3,6–difluorobenzil)piperazin–

1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



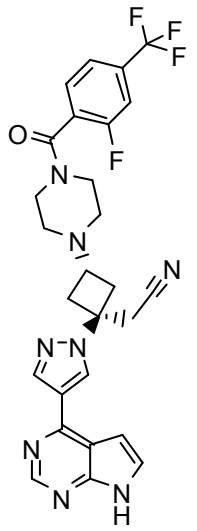
Siguió el procedimiento del Ejemplo 16a, en la misma escala, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) para obtener el producto en forma de la base libre (0,015 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,50–2,92 (m, 2H), 2,74 (tt, 1H), 2,58–2,18 (m, 10H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –117,46 – –117,65 (m, 1F), –118,89 – –119,07 (m, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 522,9.

Ejemplo 17. {cis–3–{4–[3–fluoro–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 15a, usando cloruro de 3–fluoro–5–(trifluorometil)benzoílo (17 mg, 0,076 mmol, Aldrich) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) para obtener el producto en forma de la base libre (11 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83–7,79 (m, 1H), 7,68–7,64 (m, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,64 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,29 (br, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,68–2,56 (m, 4H), 2,41 (br, 2H), 2,30 (br, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –61,61 (s, 3F), –109,91 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 553,0.

Ejemplo 18. {trans–3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo 2,3 x sal de (trifluoroacetato)

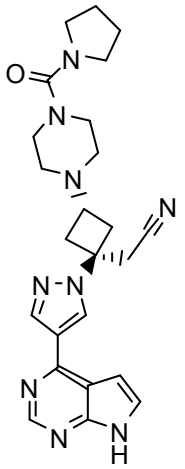


· 2.3 TFA

A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,033 g, 0,067 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) y trietilamina (0,0373 mL, 0,268 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se añadió cloruro de 2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoílo (0,018 g, 0,080 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 2 horas, luego se elaboró por división en NaOH 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 DCM: TFA durante 1 hora, seguido de eliminación de solventes al vacío y agitación con exceso de etilendiamina en metanol. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de te 2,3 x sal de TFA (0,01 g, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74–7,72 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 3,96–2,73 (m, 15H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –61,78 (s, 3F), –74,59 (s, 6,9 F), –113,97 (br s, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 553,3.

Ejemplo 19. {trans–3–[4–(pirrolidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–il]–

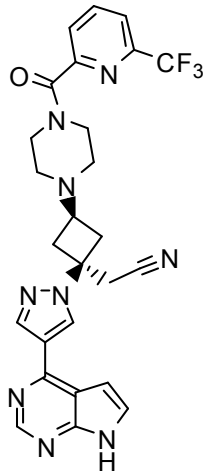
1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,035 g, 0,071 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) y Trietilamina (0,030 mL, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió cloruro de 1–pirrolidincarbonilo (0,010 mL, 0,092 mmol, Aldrich). Después de agitar durante la noche, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego los solventes luego se evaporaron y el residuo se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,38–3,10 (m, 8H), 3,06–2,93 (m, 2H), 2,78 (tt, 1H), 2,44–2,23 (m, 6H), 1,79–1,67 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 460,0.

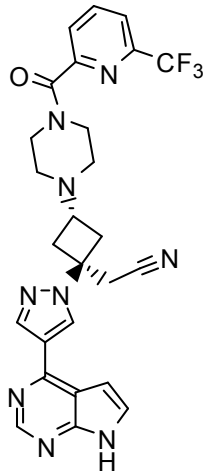
Ejemplo 20a. {cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–

il)ciclobutil}acetonitrilo



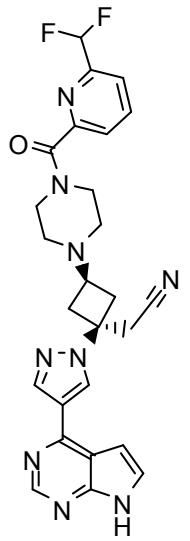
Siguió el método del Ejemplo 11a, Etapa 6, usando ácido 6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,014 g, 0,076 mmol, Matrix) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) para obtener el producto en forma de la base libre (0,007 g, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,72–3,62 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40–3,28 (m, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,70–2,55 (m, 4H), 2,47–2,39 (m, 2H), 2,36–2,25 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –66,96 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 536,2.

Ejemplo 20b. {trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil}acetonitrilo

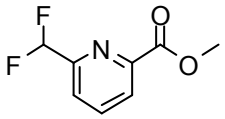


Siguió el método del Ejemplo 11a, usando ácido 6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,012 g, 0,061 mmol, Matrix) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,020 g, 0,040 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) para obtener el producto en forma de la base libre (0,006 g, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,13 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,76–3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,42–3,36 (m, 2H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,47–2,24 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –66,95 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 535,9.

Ejemplo 21a. {cis–3–(4–{[6–(difluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

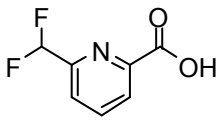


*Etapa 1. 6–(difluorometil)piridin–2–*carboxilato de metilo



A una solución de 6–formilpiridin–2–carboxilato de metilo (1,00 g, 6,06 mmol) (ChemBridge Building Blocks) en cloruro de metileno (35 mL) con una pequeña cantidad de etanol (0,1 mL) a 0 °C se añadió Deoxo–Fluor® (4,46 mL, 24,2 mmol, Aldrich). Después de 3 horas, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó por la adición de agua. El producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron, para obtener el producto que se usó sin ulterior purificación (1,1 g, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27–8,22 (m, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,03 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 187,9.

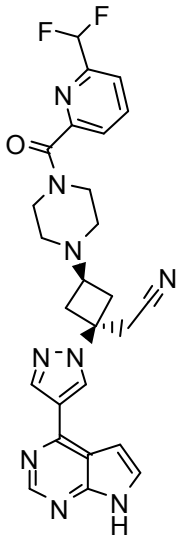
Etapa 2. Ácido 6–(difluorometil)piridin–2–carboxílico



A una solución de 6–(difluorometil)piridin–2–carboxilato de metilo (0,58 g, 3,1 mmol, de la Etapa 1) en agua (22 mL) y tetrahidrofurano (20 mL,

250 mmol) se añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,65 g, 15 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla básica se extrajo con éter, que se descartó. La mezcla luego se acidificó por adición de 1 N HCl y el volumen de solvente se redujo al vacío. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). El eluyente que contenía la masa deseada se evaporó por evaporación rotativa para obtener un producto sólido (0,35 g, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (ddd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ –117,52 (d, 2F); LCMS $(M+H)^+$: 173,9.

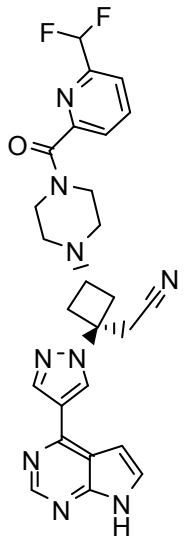
Etapa 3. {cis–3–(4–{[6–(difluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 11a (Etapa 6), usando ácido 6–(difluorometil)piridin–2–carboxílico (0,016 g, 0,091 mmol, de la Etapa 2) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9), excepto porque en la elaboración después del acoplamiento, se omitió el lavado con HCl diluido. La purificación dio el producto como la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (300

MHz, CD_3OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,86–3,77 (m, 2H), 3,60–3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,01 (tt, 1H), 2,89–2,76 (m, 2H), 2,76–2,65 (m, 2H), 2,61–2,52 (m, 2H), 2,51–2,42 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –118,19 (d, 2F); LCMS $(M+H)^+$: 517,9.

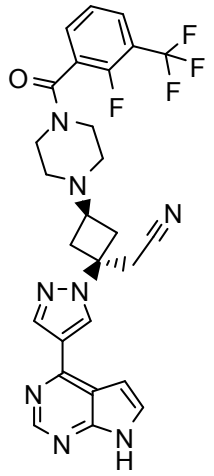
Ejemplo 21b. {trans–3–(4–{[6–(difluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 11a (Etapa 6), usando ácido 6–(difluorometil)piridin–2–carboxílico (0,016 g, 0,091 mmol, Ejemplo 21a, Etapa 2) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) excepto porque en la elaboración después del acoplamiento, se omitió el lavado con HCl diluido. La purificación dio el producto como la base libre (0,01 g, 30%). ^1H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,73–3,66 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41–3,37 (m, 2H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,46–2,27 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –116,20 (d,

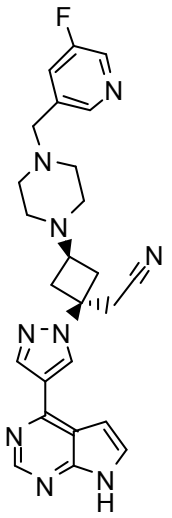
2F); LCMS $(M+H)^+$: 517,8.

Ejemplo 22. {cis–3–{4–[2–fluoro–3–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 8b, usando {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25 mg, 0,051 mmol del Ejemplo 1a, Etapa 9) y cloruro de 2–fluoro–3–(trifluorometil)benzoílo (23 mg, 0,101 mmol). La purificación dio el producto como la base libre (15 mg, 54%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,10 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (ddd, 1H), 7,77 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,67 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,26–3,19 (m, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,69–2,54 (m, 4H), 2,40 (br s, 2H), 2,29 (br s, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 553,3.

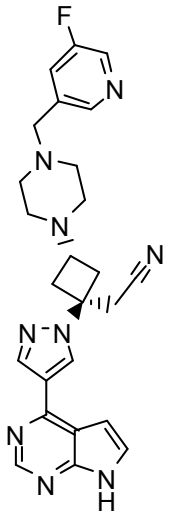
Ejemplo 23a. {cis–3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



{cis–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a, Etapa 9) y 5–fluoronicotinaldehído (0,011 g, 0,085 mmol) se combinaron en cloruro de metileno (1 mL) y después de 10 minutos, triacetoxiborhidruro de sodio (0,0516 g, 0,244 mmol) se añadió. La reacción se continuó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se desprotegió primero agitando el residuo en una mezcla 1:1 de TFA:DCM (4 mL) durante 2 horas, seguido de eliminación de los solventes al vacío y luego agitación con 0,2 mL de etilendiamina en 2 mL metanol durante la noche. La solución se filtró y el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,13 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,89 (tt, 1H),

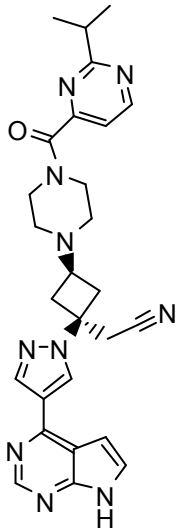
2,84–2,76 (m, 2H), 2,75–2,67 (m, 2H), 2,64–2,27 (br, 8H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –128,43 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 472,5.

Ejemplo 23b. {trans–3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



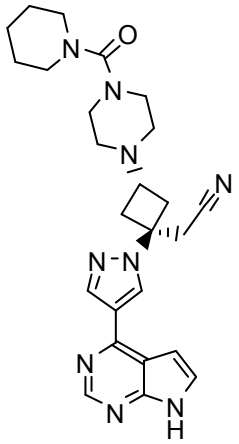
Siguió el procedimiento del Ejemplo 23a, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) y 5–fluoronicotinaldehído (0,011 g, 0,085 mmol). La purificación por el mismo método dio el producto como la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,02 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d,1H), 8,36 (dd, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,92 (tt, 1H), 2,68–2,22 (m, 10H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –128,41 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 472,5.

Ejemplo 24a. {cis–3–{4–[(2–isopropilpirimidin–4–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



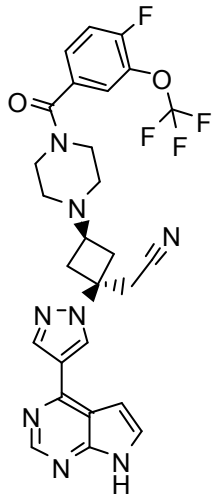
Siguió la Etapa 3 del Ejemplo 21a, usando ácido 2–isopropilpirimidin–4–carboxílico (0,013 g, 0,076 mmol, ChemBridge) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1a) para obtener el producto como la base libre (0,010 g, 38%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,13 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,69–3,60 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,38–3,32 (m, 2H), 3,15 (sept, 1H), 2,96 (tt, 1H), 2,69–2,54 (m, 4H), 2,45–2,38 (m, 2H), 2,37–2,29 (m, 2H), 1,27 (d, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 511,4.

Ejemplo 25. {trans–3–[4–(piperidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Piperidina (0,020 mL, 0,203 mmol, Aldrich) se disolvió en cloruro de metileno (0,18 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) y se introdujo fosfeno 1,89 M en tolueno (0,161 mL, 0,304 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,177 mL, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el solvente y el exceso de fosgeno se eliminó al vacío. N,N–Diisopropiletilamina (0,100 mL, 0,574 mmol) se añadió otra vez, seguido de acetonitrilo (0,5 mL). A esta solución se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,050 g, 0,10 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) en acetonitrilo (1 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego el solvente y el exceso de reactivos se eliminaron por evaporación. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego evaporación, seguido de agitación con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,02 g, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,17–3,05 (m, 8H), 3,04–2,94 (m, 2H), 2,79 (tt, 1H), 2,41–2,24 (m, 6H), 1,57–1,39 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 474,1.

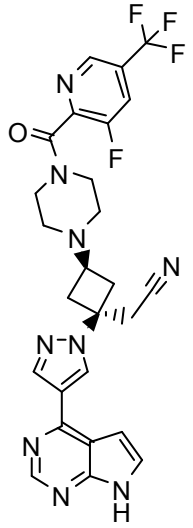
Ejemplo 26. {cis–3–{4–[4–fluoro–3–(trifluorometoxi)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



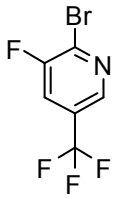
A una mezcla de ácido 4–fluoro–3–(trifluorometoxi)benzoico (17,0 mg, 0,0761 mmol, JRD Fluorochem), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (23,2 mg, 0,0609 mmol) y trietilamina (42,4 µL, 0,304 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 mL) que se preagitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió{cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25 mg, 0,051 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a). La mezcla se agitó durante una hora y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, NaOH 0,1N y solución sat. de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:TFA y se agitó durante 1 hora. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL metanol y 0,2 ml etilendiamina. Esta solución se agitó durante una hora. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,012 g, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–

dmso): δ 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,61 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,95 (tt, 1H), 2,70–2,54 (m, 4H), 2,42–2,22 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 569,3.

Ejemplo 27. {cis–3–(4–{[3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



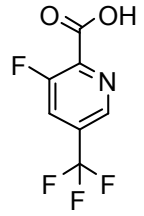
Etapa 1. 2–bromo–3–fluoro–5–(trifluorometil)piridina



Una mezcla de 3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–ol (1,0 g, 5,5 mmol, Matrix) y tribromuro fosfórico (1,6 g, 5,5 mmol) en N,N–dimetilformamida (2,9 mL, 38 mmol) se calentó hasta 130 °C durante 70 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo y solución de bicarbonato de sodio (final pH=8). El producto se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua (dos veces), seguido de salmuera, se secó y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash,

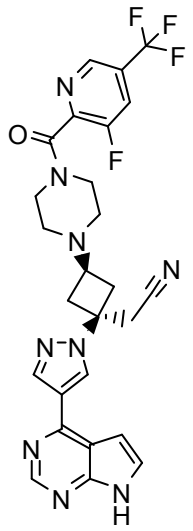
eluyendo con un gradiente del 0–10% de acetato de etilo en hexanos dio el producto en forma de un aceite incoloro (0,59 g, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53–8,50 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H).

Etapa 2. ácido 3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico



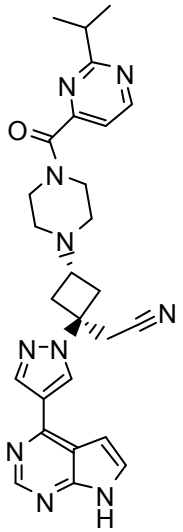
2,5 M n–Butil–litio en hexano (1,1 mL, 2,7 mmol) se añadió a tolueno (3,0 mL, 29 mmol) a –75 °C. Una solución de 2–bromo–3–fluoro–5–(trifluorometil)piridina (0,59 g, 2,4 mmol, de la Etapa 1) en tolueno (0,50 mL) se añadió. Después de una hora a –75 °C, el gas CO_2 (generado por evaporación de hielo seco en un recipiente al costado y dirigido al recipiente de reacción, no superficial, vía cánula) se burbujeó a través de la solución a –75 °C durante 15 minutos y continuó cuando la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó. El residuo se mezcló con 4 mL de agua y esta mezcla acuosa se lavó con éter (2x2 ml) y estos extractos se descartaron. La capa acuosa luego se acidificó por la adición de HCl concentrado hasta pH 1. El precipitado amarillo claro resultante se recogió por filtración (0,30 g, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 7,93 (d, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 210,1.

Etapa 3. {cis–3–(4–{[3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



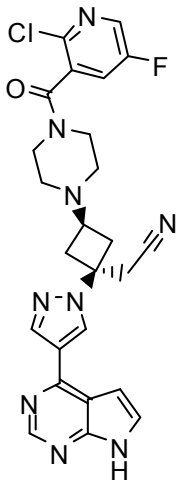
Ácido 3–Fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (16 mg, 0,076 mmol) y {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25 mg, 0,051 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 1a) se acoplaron, se desprotegieron y se purificaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 para obtener el producto en forma de la base libre (13 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,06 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,39 (s, 1h), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,74–3,63 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,28–3,19 (m, 2H), 2,97 (tt, 1H), 2,70–2,54 (m, 4H), 2,46–2,35 (m, 2H), 2,33–2,21 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 554,2.

Ejemplo 24b. {trans–3–{4–[(2–isopropilpirimidin–4–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió la Etapa 3 del Ejemplo 21a, usando ácido 2–isopropilpirimidin–4–carboxílico (0,010 g, 0,061 mmol, ChemBridge) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,020 g, 0,040 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1b, Etapa 1) para obtener el producto como la base libre (0,008 g, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,13 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,72–3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41–3,35 (m, 2H), 3,15 (sept, 1H), 3,07–2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,46–2,29 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 511,4.

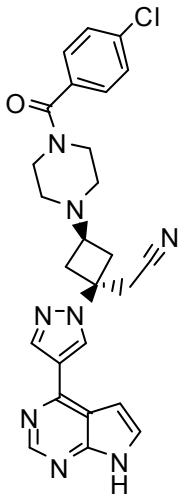
Ejemplo 9a. {cis–3–{4–[(2–cloro–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Una mezcla de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0,027 g, 0,15 mmol, Matrix), trietilamina (0,041 g, 0,40 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,046 g, 0,12 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (0,6 mL) se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,050 g, 0,10 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a) en tetrahidrofurano (0,6 mL). El solvente se eliminó al vacío, el residuo se agitó en una solución de 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó y luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta completar la desprotección. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (22 mg, 42%). ^1H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1h), 8,55 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,77–3,52 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,25–3,15 (m, 2H), 2,96 (tt, 1H), 2,75–2,56 (m, 4H), 2,48–2,21 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –128,61 (d, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 520,1/522,1.

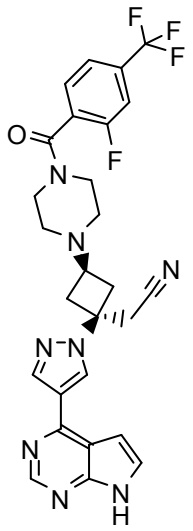
Ejemplo 28. {cis–3–{4–[4–clorobenzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 8b, usando {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25 mg, 0,051 mmol del Ejemplo 1a, Etapa 9) y cloruro de ácido 4–clorobenzoico (17,8 mg, 0,101 mmol), para obtener el producto en forma de la base libre (15 mg, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,13 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,45–7,39 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,61 (br, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,36–3,23 (br, 2H), 2,95 (tt, 1H), 2,70–2,53 (m, 4H), 2,45–2,20 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 501,2/503,2.

Ejemplo 29. {cis–3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo 2,3 x sal de (trifluoroacetato)

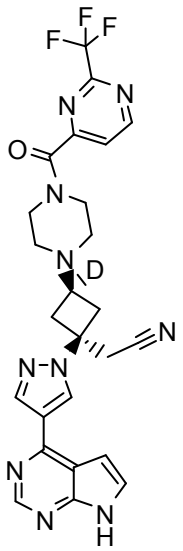


· 2.3 TFA

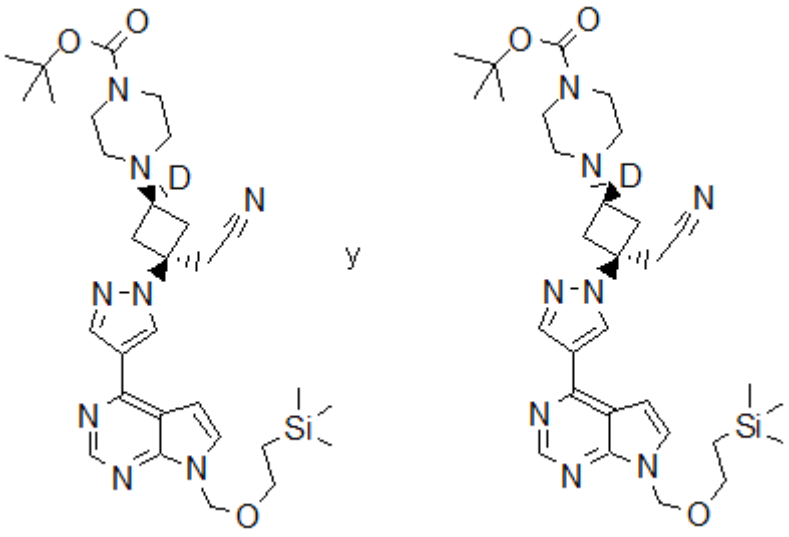
A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,033 g, 0,067 mmol, preparado como en el Ejemplo 1a) y trietilamina (0,0373 mL, 0,268 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se añadió cloruro de 2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoílo (0,018 g, 0,080 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió en 1 N NaOH y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando en una solución de 1:1 DCM: TFA durante 1 hora, luego evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de 2,3 x sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72–7,65 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,91–2,73 (br m, 15H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –61,77 (s, 3F), –74,60 (s, 6,9 F), –113,98 (br s, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 553,2.

Ejemplo 30. [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–

1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1



*Etapa 1. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–*carboxilato*–d1 de ter–butilo y 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–*carboxilato*–d1 de ter–butilo*



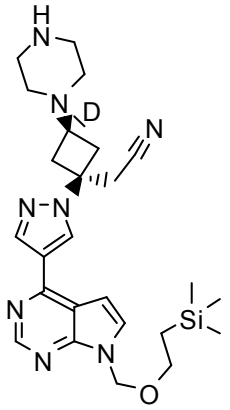
Ciano(trihidrido)borato de sodio (1–)–d3 (0,02 g, 0,2 mmol, Aldrich) y

dicloruro de zinc (0,02 g, 0,1 mmol) se precombinaron en una pequeña cantidad de metanol y se agitaron durante 2 horas. {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,237 mmol, Ejemplo 1a, Etapa 7) y piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (0,0882 g, 0,473 mmol) se combinaron en metanol (4 mL, 100 mmol) y se agitó durante 15 minutos para disolver. La mezcla de ciano(trihidrido)borato de sodio (1–)–d3 y dicloruro de zinc luego se añadió. La reacción se continuó durante 4 horas. Metanol se eliminó al vacío. El residuo se reconstituyó en acetato de etilo y esta solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución básica acuosa se extrajo con otras cinco porciones de acetato de etilo, que se combinaron con la capa orgánica original. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Los isómeros cis y trans se separaron por HPLC quiral (Chiralcel OJ–H, 20 x 250 mm, 5 u empaquetamiento, 30% de EtOH/70% de hexanos con una tasa de flujo de 12 mL/min). Pico 1, cis–: tiempo de retención 10,58 minutos, 55 mg (39%). Pico 2, trans–: tiempo de retención 14,95 minutos, 51 mg (36%).

^{1}H RMN pico 1, cis, (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,53 (dd, 2H), 3,45–3,38 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,35–2,26 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 0,91 (dd, 2H), –0,07 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 594,1.

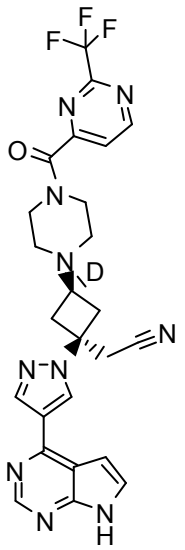
^{1}H RMN pico 2, trans, (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,50–3,43 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,51 (d, 2H), 2,40–2,31 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 0,91 (dd, 2H), –0,07 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 594,0.

Etapa 2. {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo–d1



A una solución de 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato–d1 de ter–butilo (0,083 g, 0,14 mmol, Pico 1, preparado de acuerdo con el método de la Etapa 1) en 1,4–dioxano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en agua (0,7 mL, 3 mmol) y la reacción de desprotección se agitó durante dos noches. La mezcla de reacción luego se vertió en suficiente solución saturada de bicarbonato de sodio para volver la mezcla básica y esto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, para obtener el producto que se usó sin ulterior purificación (0,07 g, 100%). LCMS $(M+H)^+$: 494,0.

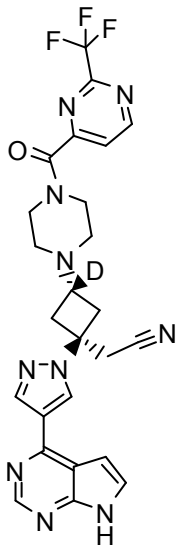
Etapa 3 de Ejemplo 30. [cis–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1



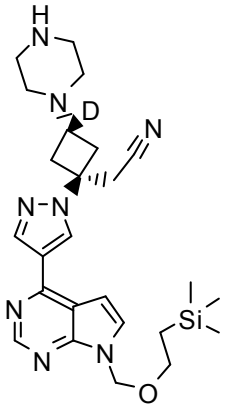
Una mezcla de ácido 2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,049 g, 0,25 mmol, preparado por hidrólisis del éster disponible de Apollo tal como se describe en el documento WO 2006/067445), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,085 g, 0,22 mmol, Aldrich) y trietilamina (0,10 mL, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se preagitó durante 5 minutos, seguido de la adición de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo–d1 (0,07 g, 0,15 mmol, de la Etapa 2) en tetrahidrofurano (4 mL). La reacción se agitó durante la noche. El THF se eliminó al vacío y el residuo se dividió en solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM se usó para purificar te el intermediario protegido con SEM. Este producto se agitó con ácido trifluoroacético (2 mL) en cloruro de metileno (2 mL) durante 2 horas. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se reconstituyó en metanol (4 mL) y la etilendiamina (0,2 mL, 3 mmol) se añadió. La segunda etapa de la desprotección se continuó durante la noche. La reacción se elaboró por división en agua y acetato de etilo y la

porción acuosa se extrajo con acetato de etilo un total de tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,010 g, 12%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9,13 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,53 (dd, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,81 (dd, 2H), 2,69 (dd, 2H), 2,57 (dd, 2H), 2,49 (dd, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –72,46 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 537,8.

Ejemplo 31. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1

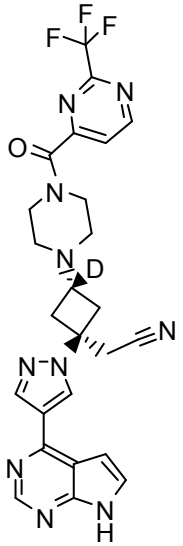


Etapa 1. {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo–d1



Siguió el procedimiento del Ejemplo 30, Etapa 2, usando el Pico 2 producido en el Ejemplo 30, Etapa 1: 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato–d1 de ter–butilo (0,076 g, 0,13 mmol) para obtener el producto trans, que se usó sin ulterior purificación (47 mg, 74%). LCMS $(M+H)^+$: 494,0.

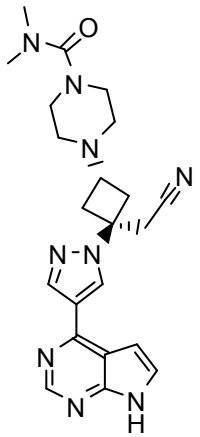
Etapa 2. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1



El producto de Etapa 1, {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–

il]ciclobutil}acetonitrilo–d1 (0,047 g, 0,095 mmol), se acopló con ácido 2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,046 g, 0,24 mmol, preparado por hidrólisis del éster disponible de Apollo tal como se describe en WO2006/067445) de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 30, Etapa 3 (10 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9,13 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,94–3,79 (m, 2H), 3,64–3,50 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,64–2,43 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –72,45 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 537,8.

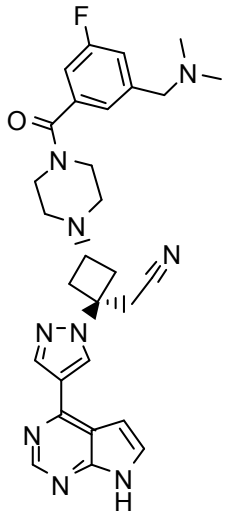
Ejemplo 32. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–carboxamida



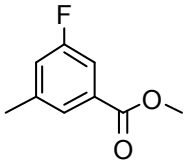
{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) se disolvió en acetonitrilo (1 mL) y cloruro de metileno (0,5 mL). Se añadieron N,N–Diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,57 mmol) seguido de cloruro de N,N–dimetilcarbamoílo (25 µL, 0,27 mmol, Aldrich). Después de un tiempo de reacción de 1,5 horas, el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas, luego se evaporó y se agitó con exceso de etilendiamina (0,2 mL) en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de

H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,012 g, 45%). ^1H RMN (300 MHz, d_6–dmso): δ 12,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,16–3,07 (m, 4H), 3,05–2,94 (m, 2H), 2,78 (tt, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,40–2,24 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 434,2.

Ejemplo 33. {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



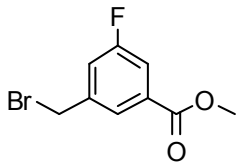
Etapa 1. 3–fluoro–5–metilbenzoato de metilo



A una solución de ácido 3–fluoro–5–metilbenzoico (1,50 g, 9,73 mmol, Oakwood) en acetona (40 mL) se añadió carbonato de potasio (1,34 g, 9,73 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,73 mL, 12 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 1 hora, el calentamiento se

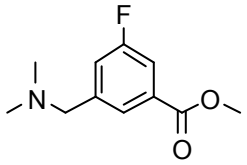
discontinuó y se agitó durante la noche, luego el calentamiento se resumió a esa temperatura durante otras 2 horas. Se añadió más yoduro de metilo (0,5 mL, 8 mmol) y el calentamiento se continuó durante 6 horas. Los sólidos se eliminaron por filtración y la acetona se eliminó al vacío. El residuo se dividió en NaOH 1 N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación (1,64 g, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66–7,63 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,10–7,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2. 3–(bromometil)–5–fluorobenzoato de metilo



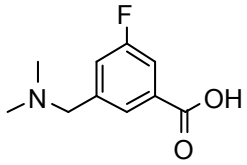
A una solución de 3–fluoro–5–metilbenzoato de metilo (1,64 g, 9,75 mmol, de la Etapa 1) y N–bromosuccinimida (2,05 g, 11,5 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL) se añadió peróxido de benzoílo (0,1 g, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante cuatro horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se diluyó con DCM. La solución se lavó sucesivamente con tiosulfato de sodio, NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–20% de acetato de etilo en hexanos, dio un producto parcialmente purificado. Las fracciones más limpias se usaron en el desplazamiento con amina en la Etapa 3. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87–7,85 (m, 1H), 7,68–7,62 (m, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 3. 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoato de metilo



A una solución de 2,0 M dimetilamina en THF (3,24 mL, 6,48 mmol) se añadió cloruro de metileno (2 mL) y 3–(bromometil)–5–fluorobenzoato de metilo (0,200 g, 0,810 mmol de la Etapa 2). La reacción se calentó en un recipiente de reacción sellado en un baño de aceite mantenido a 60 °C durante 2 horas. El solvente y el exceso de reactivo se eliminaron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–20% de MeOH en DCM con algún NH_4OH (50 mg, 29%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80–7,77 (m, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): δ –113,10 (t, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 212,1.

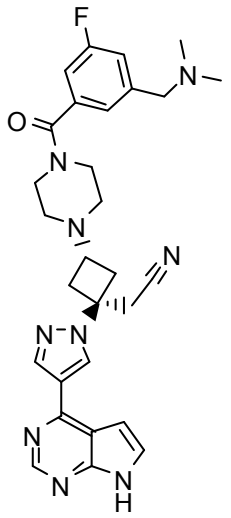
Etapa 4. Ácido 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoico



3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoato de metilo (0,040 g, 0,19 mmol de la Etapa 3) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,0954 g, 2,27 mmol) disuelto en agua (1 mL) añadió. La reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se evaporó usando evaporación rotativa para obtener el producto (22 mg, 59%), que se usó directamente en la Etapa 5. LCMS $(M+H)^+$: 198,1.

Etapa 5. {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–

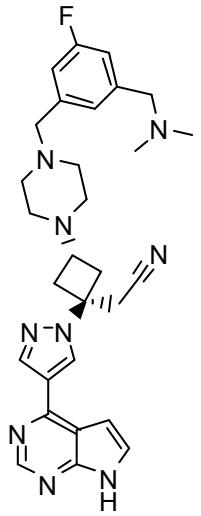
fluorobenzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



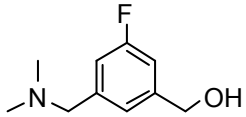
A una mezcla de ácido 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoico (0,018 g, 0,091 mmol, de la Etapa 4) en N,N–dimetilformamida (1,5 mL, 19 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmol) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,028 g, 0,073 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, del Ejemplo 1b, Etapa 1) en tetrahidrofurano (1,5 mL, 18 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. Solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó y luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto como la base libre (15 mg, 45%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s,

1H), 8,38 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22–7,19 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,87–3,72 (br s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,52–3,43 (br s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,10–3,03 (m, 2H) 2,95 (tt, 1H), 2,55–2,34 (m, 6H), 2,24 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –113,45 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 542,3.

Ejemplo 34. {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



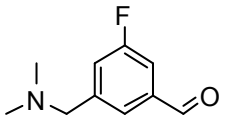
Etapa 1. {3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenil}metanol



A una solución de 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoato de metilo (0,14 g, 0,66 mmol, Ejemplo 33, Etapa 3) en éter (4 mL) a 0 °C en un baño de hielo se añadió gota a gota tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (1,32 mL, 1,32 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se reenfrió en un baño de hielo y metanol, seguido de 1 N NaOH, se añadieron para neutralizar la reacción. El producto se extrajo de la mezcla de reacción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de

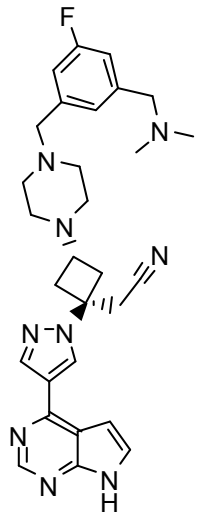
sodio, se decantaron y se concentraron, para obtener el producto que se usó sin ulterior purificación (0,100 g, 82%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,13–6,94 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): δ –116,41 (t, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 184,0.

Etapa 2. 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzaldehído



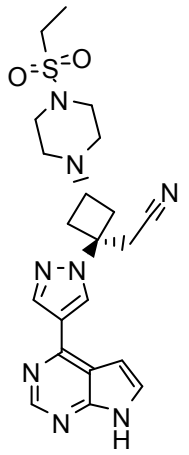
A una solución de {3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenil}metanol (0,100 g, 0,546 mmol, de la Etapa 1) en cloroformo (3 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (0,145 g, 1,42 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite mantenido a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró, enjuagando con copioso $CHCl_3$ y el solvente se eliminó del filtrado al vacío. El producto de la reacción, con aproximadamente 50% de aldehído y 50% de alcohol sin reaccionar se usó sin ulterior purificación en la Etapa 3. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,99 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (ddd, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,84 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 182,0.

Etapa 3. {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



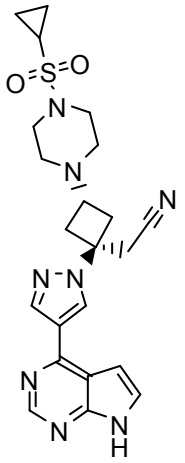
Una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, Ejemplo 1b, Etapa 1) y 3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzaldehído (0,022 g, 0,12 mmol, de la Etapa 2) en cloruro de metileno (1 mL, 20 mmol) se trató con triacetoxiborhidruro de sodio (0,0645 g, 0,304 mmol) y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El intermediario protegido con SEM se reconstituyó en metanol y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada sometida a evaporación rotativa para eliminar el solvente. Para desproteger, el producto se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó y luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol durante 30 minutos. El producto desprotegido se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de H_2O/MeCN con 0,15% de NH_4OH). El eluyente que contenía la masa deseada se congeló y se liofilizó para obtener el producto como la base libre (8 mg, 20%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (ddd, 1H), 6,98 (ddd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,08–3,01 (m, 2H), 2,93 (tt, 1H), 2,61–2,40 (m, 10H), 2,23 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, d_6–dmso): δ –115,07 (t, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 528,3.

Ejemplo 35. {trans–3–[4–(etilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



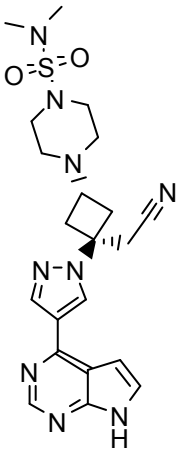
{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (30,0 mg, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se disolvió en cloruro de metileno (0,50 mL), luego se añadieron trietilamina (17 µL, 0,12 mmol) y cloruro de etansulfonilo (7,5 µL, 0,079 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró. El residuo se agitó en 1:1 TFA/DCM durante 1 hora, luego se concentró, se disolvió en 1 mL de metanol y se añadieron 0,2 mL de etilendiamina. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (15 mg, 54%). ^1H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,10 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,23–3,16 (m, 4H), 3,06 (q, 2H), 3,06–2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,43–2,29 (m, 6H), 1,21 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 455,3.

Ejemplo 36. {trans–3–[4–(ciclopropilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto se preparó como en el Ejemplo 35, usando cloruro de ciclopropansulfonilo (8,1 µL, 0,079 mmol). (10,2 mg, 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,26–3,16 (m, 4H), 3,06–2,97 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,61 (tt, 1H), 2,44–2,30 (m, 6H), 1,03–0,88 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 467,1.

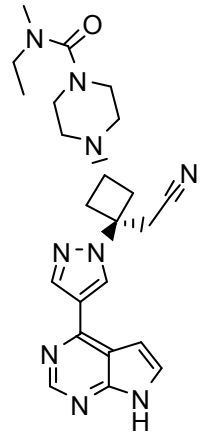
Ejemplo 37. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–sulfonamida



El compuesto se preparó como en el Ejemplo 35, usando cloruro de dimetilsulfamoílo (8,5 µL, 0,079 mmol). (13 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d,

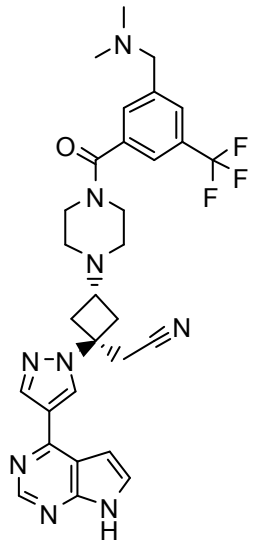
1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,21–3,15 (m, 4H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,83 (tt, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,40–2,29 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 470,0.

Ejemplo 38. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–etil–N–metilpiperazin–1–carboxamida



{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se disolvió en cloruro de metileno (0,50 mL) y se añadieron trietilamina (0,0339 mL, 0,244 mmol) y cloruro etil(metil)carbámico (14,8 mg, 0,122 mmol, Toronto Research Chemicals). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, luego se evaporó y se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $MeCN/H_2O$ con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (15,4 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,08 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,14–3,05 (m, 6H), 3,04–2,95 (m, 2H), 2,78 (tt, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,40–2,25 (m, 6H), 1,03 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 448,2.

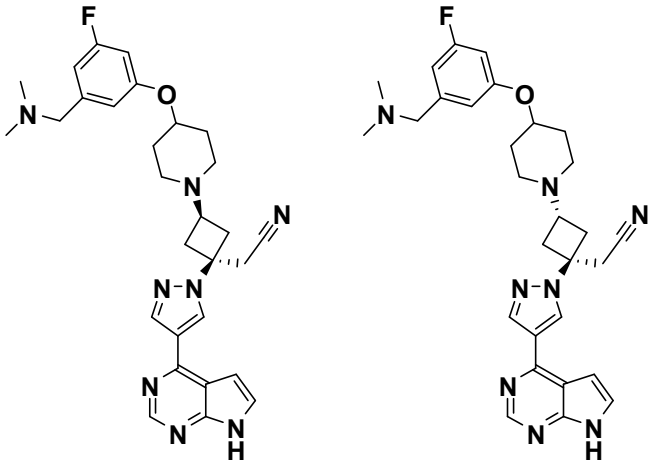
Ejemplo 39. {trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoato de litio (23,1 mg, 0,0913 mmol, US 2010/197924) se disolvió en tetrahidrofurano (0,67 mL), se añadieron trietilamina (33,9 µL, 0,244 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (32,4 mg, 0,0852 mmol) y después de agitar durante 15 minutos, {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (30,0 mg, 0,0609 mmol, preparado como en el Ejemplo 1b, Etapa 1) se añadió. La reacción se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, 0,1N NaOH y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, se agito durante 1 hora y solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en 1 mL metanol y se añadieron 0,2 mL de etilendiamina. La reacción se agitó hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (20 mg, 56%). ^1H

RMN (400 MHz, d_6–dmso): δ 12,08 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,67 (br s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,40–3,27 (m, 4H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, 1H), 2,46–2,23 (m, 6H), 2,15 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, d_6–dmso): δ –61,48 (s, 3F); LCMS $(M+H)^+$: 592,3.

Ejemplo 40. {cis–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa 1. (3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutiliden)acetonitrilo

A una solución de ter–butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (5,95 mL, 5,95 mmol) a 0 °C se añadió dietilcianometilfosfonato (1,05 g, 5,95 mmol). El baño de retiró y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución de 3–{[*ter*–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutanona (1,95 g, 6,01 mmol) en THF (10 mL) se añadió. Después de completar la adición, se retiró el baño y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se

lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado (2,07 g, 90%) en forma de un aceite. LCMS $(M+H)^+$: 348,2.

Etapa 2. {3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

A una solución de (3–{[*ter*–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutiliden)acetonitrilo (1,859 g, 4,065 mmol) y 4–(1H–pirazol–4–il)–7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidina (1,28 g, 4,06 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (0,61 mL, 4,1 mmol). La reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El crudo se purificó con en columna de gel de sílice para dar de el producto (2,7 g, 79%) en forma de un aceite. LCMS $(M+H)^+$: 663,3.

Etapa 3. {3–hidroxi–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

A {3–{[*ter*–butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (2,85 g, 4,30 mmol) en etanol (120 mL) se añadió hidróxido de sodio 5,0 M en agua (29 mL, 150 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y se diluyó con agua. El etanol se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó con en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH/DCM para dar de el producto (1,62 g, 88%) en forma de una espuma blanquecina. LCMS $(M+H)^+$: 425,2.

Etapa 4. {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

A una solución de {3–hidroxi–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (1,62 g, 3,82 mmol) en DCM (50 mL) a 0 ºC se añadió peryodinano de Dess–Martin (2,1 g, 5,0 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la solución de reacción se diluyó con éter y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se evaporaron. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS $(M+H)^+$: 423,2.

*Etapa 5. 4–(3–bromo–5–fluorofenoxi)*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de trifenilfosfina (1,75 g, 6,66 mmol) y 3–bromo–5–fluorofenol (795 mg, 4,16 mmol) y 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (922 mg, 4,58 mmol) en THF (20. mL) se añadió diazodicarboxilato de ter–butilo (1,53 g, 6,66 mmol) (DBAD) a 0°C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para dar el producto deseado (1,09 g, 70%). LCMS $(M+Na)^+$: 396,0, 398,0.

*Etapa 6. 4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A un vial de microondas se añadió 4–(3–bromo–5–fluorofenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (215 mg, 0,574 mmol), carbonato de cesio (562 mg, 1,72 mmol), diciclohexil(2',4',6'–triisopropilbifenil–2–il)fosfina (130 mg, 0,27 mmol), [(dimetilamino)metil](trifluoro)borato de potasio (1–) (114 mg, 0,689 mmol), acetato de paladio (30,7 mg, 0,137 mmol) y 5,05 M agua en THF (3,5 mL). El tubo se selló y se evacuó y se rellenó con N_2 (3×). El tubo sellado luego se

calentó a 80 °C durante 20 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo once. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó con LCMS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,1% de TFA) para obtener el producto deseado (180 mg, 89%). LCMS $(M+H)^+$: 353,2.

Etapa 7. Diclorhidrato de 1–[3–fluoro–5–(piperidin–4–iloxi)fenil]–N,N–dimetilmetanamina

A una solución de 4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (180 mg, 0,51 mmol) en DCM (2,4 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1,0 mL, 4,1 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se eliminó para dar te el producto deseado en forma de sólido blanco (145 mg, 87%). LCMS $(M+H)^+$: 253,1.

Etapa 8. {cis–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

A una solución de dicloruro de zinc (14,8 mg, 0,109 mmol) en metanol (2 mL) se añadió cianoborhidruro de sodio (13,7 mg, 0,218 mmol). Después de agitar durante 2 horas, una solución de {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (91,9 mg, 0,217 mmol) y 1–[3–fluoro–5–(piperidin–4–iloxi)fenil]–*N*,*N*–dimetilmetanamina (78 mg, 0,31 mmol) en metanol (0,50 mL) se añadió a un vial de reacción. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó con prep–LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con

0,15% de NH_4OH) para dar dos isómeros.

Isómero 1 (primero en eluir): LCMS $(M+H)^+$: 659,4.

Isómero 2 (segundo en eluir): LCMS $(M+H)^+$: 659,4.

Etapa 9. {cis–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

A una solución de {cis–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero 1 de la última etapa) (23,1 mg, 0,0350 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución de reacción se agitó durante 1 h. El solvente luego se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (1,0 mL) y etilendiamina (100 µL, 1,50 mmol) se añadió. La solución de reacción se agitó durante 2 h y se diluyó con metanol y se purificó con prep–LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para dar te el producto deseado en forma de sólido blanco.

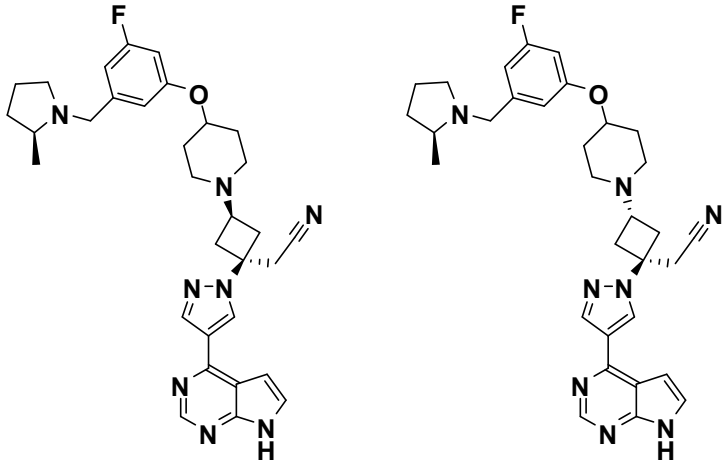
Isómero 1 (primero en eluir): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85–2,66 (m, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 529,3.

El isómero trans se preparó de la misma manera, usando {trans–3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero 2 de la última etapa) en forma de material de partida.

Isómero 2 (segundo en eluir): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (s,

1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 529,3.

Ejemplo 41. {cis–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–(3–fluoro–5–formilfenoxi)*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–(3–bromo–5–fluorofenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,666 g, 1,78 mmol) en THF (9,0 mL) a –78 °C se añadió 2,5 M n–butil–litio en hexano (0,78 mL, 2,0 mmol). La solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, luego *N,N*–dimetilformamida (1,4 mL, 18 mmol) se añadió a un recipiente de reacción. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó

con metanol y se purificó con prep–LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para dar el producto deseado en forma de un aceite (75 mg, 13%). LCMS $(M+H–100)^+$: 224,1.

*Etapa 2. 4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo *trifluoroacetato*

A una mezcla de (2*S*)–2–metilpirrolidina (30. µL, 0,30 mmol) y 4–(3–fluoro–5–formilfenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (90,0 mg, 0,278 mmol) en DCM (1,3 mL) se añadió resina de triacetoxiborhidruro de sodio (13 mg, 0,032 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, lavando con DCM adicional y se concentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (ACN)/H_2O con 0,1% ácido trifluoroacético (TFA)) para dar el producto deseado (98 mg, 70%). LCMS $(M+H)^+$: 393,2.

Etapa 3–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–(3–fluoro–5–{[(2*S*)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo trifluoroacetato en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 293,1.

Etapa 4. {cis–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando (3–fluoro–5–{[(2*S*)–2–metilpirrolidin–1–

il]metil}fenoxi)piperidina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 699,5.

Etapa 5. {cis–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y {trans–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

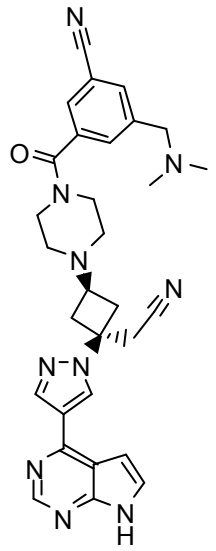
Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {cis–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2*S*)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–[4–(3–fluoro–5–{[(2*S*)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas.

Isómero 1 (primero en eluir): ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3CN): δ 10,41 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,09 (d, 1H), 2,90–2,82 (m, 2H), 2,74–2,62 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,09 (d, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 569,3.

Isómero 2 (segundo en eluir): ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3CN): δ 10,18 (bs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,40 (m, 3H), 2,35–2,08 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,07 (d, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 569,3.

Ejemplo 42. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–

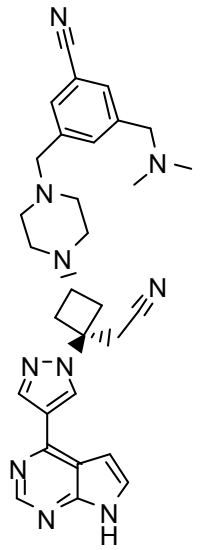
[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 136, usando {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (40,0 mg, 0,0812 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) para obtener el producto en forma de la base libre (12,3 mg, 28%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,63 (br m, 2H), 3,47 (s, 4H), 3,29 (br m, 2H), 2,96 (tt, *J* = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 4H), 2,40 (br m, 2H), 2,30 (br m, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 549,2.

Ejemplo 43. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



Etapa A. 3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzoato de metilo

A una solución de 3–bromo–5–formilbenzoato de metilo (1,8 g, 7,4 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO 2003/048111 a partir de 5–bromoisoftalato de dimetilo (Alfa Aesar) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió una solución de 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (7,4 mL, 15 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min. Luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en forma de un aceite amarillo claro (1,87 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,90 – 7,87 (m, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 272,0, 274,0.

Etapa B. {3–Bromo–5–[(dimetilamino)metil]fenil}metanol

Hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexanos (6,2 mL, 6,2 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzoato de metilo (0,50 g, 1,8 mmol, de la Etapa A) en tetrahidrofurano (10 mL) a –78 °C. Después de agitar durante 2 horas, la

mezcla se neutralizó con solución saturada de tartrato de potasio y sodio y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El acetato de etilo se añadió y la mezcla luego se agitó hasta formar una solución bifásica. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (3x), seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo claro (0,41 g, 93%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (dd, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,22 (s, 6H). LCMS $(M+H)^+$: 244,0, 246,0.

Etapa C. 3–Bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzaldehído

Óxido de manganeso (IV) (0,71 g, 8,2 mmol) se añadió a una solución de {3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]fenil}metanol (0,40 g, 1,6 mmol, de la Etapa B) en tolueno (10 mL). La mezcla se calentó hasta 105 ^{o}C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo claro (0,31 g, 80%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,25 (s, 6H).

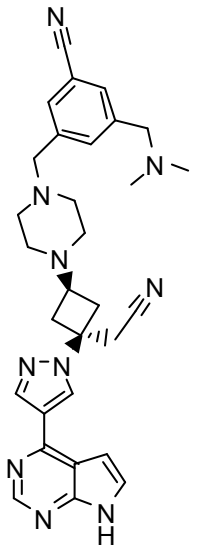
LCMS $(M+H)^+$: 241,9, 243,9.

Etapa D. 3–[(4–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo

Una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (40. mg, 0,081 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y 3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzaldehído (39,3 mg, 0,162 mmol, de la Etapa C) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con triacetoxiborhidruro de sodio (86,0 mg, 0,406 mmol) y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, 0,1 N NaOH y NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio y se

concentró. El residuo se disolvió en N,N–dimetilformamida (1,0 mL) y el cianuro de zinc (57 mg, 0,48 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol) se añadió. La reacción se calentó en el microondas hasta 120 ^{o}C durante 30 minutos. La reacción se elaboró por división en agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo luego se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó y se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol durante 30 minutos. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (12 mg, 28%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,77 (tt, *J* = 7,1, 7,2 Hz, 1H), 2,47 – 2,17 (m, 10H), 2,13 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 535,3.

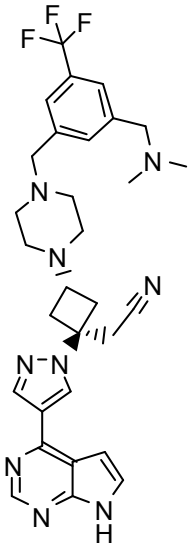
Ejemplo 44. 3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa D, usando {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (40 mg, 0,081 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) y 3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzaldehído (39,3 mg, 0,162 mmol, Ejemplo 43, Etapa C) para obtener el producto en forma de la base libre (14,5 mg, 33%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 4H), 2,47 – 2,16 (m, 8H), 2,13 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 535,2.

Ejemplo 45. {trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)bencil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. 1–[3–Bromo–5–(trifluorometil)fenil]–N,N– dimetilmetanamina

A una solución de 3–bromo–5–(trifluorometil)benzaldehído (2,0 g, 7,9 mmol, Combi–blocks) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución de 2,0 M dimetilamina en tetrahidrofurano (7,9 mL, 16 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción luego se

enfrió hasta 0°C y el triacetoxiborhidruro de sodio (2,5 g, 12 mmol) se añadió. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Los solventes se eliminaron al vacío. La solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10–40% de acetato de etilo en hexanos dio el producto en forma de un aceite incoloro (1,58 g, 71%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,25 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –63,10 (s); LCMS $(M+H)^+$: 282,0, 284,0.

Etapa B. 3–[(Dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzaldehído

2,5 M n–Butil–litio en hexanos (0,47 mL, 1,2 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1–[3–bromo–5–(trifluorometil)fenil]–N,N–dimetilmetanamina (0,30 g, 1,1 mmol, de la Etapa A) en THF (6,0 mL) a –78 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, la N,N–dimetilformamida (160 µL, 2,1 mmol) se añadió gota a gota. Después de un tiempo de reacción total de 50 minutos a –78°C, la reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (2,1 mL, 2,1 mmol). Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con más agua, se trató con bicarbonato de sodio saturado para lograr pH 7, luego se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Los extractos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un aceite amarillo claro, una mezcla 4:1 deseada junto con el subproducto de desbromación, que se usó sin ulterior purificación (0,2 g, 60%).

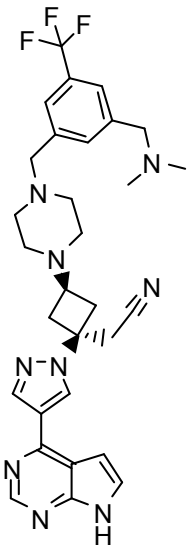
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,27 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –63,15 (s); LCMS $(M+H)^+$: 232,1.

Etapa C. {trans–3–{4–[3–[(Dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)bencil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y 3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzaldehído (0,0352 g, 0,122 mmol, de la Etapa B) en cloruro de metileno (DCM) (1 mL) se trató con triacetoxiborhidruro de sodio (0,0645 g, 0,304 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó con 0,1 N NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tres porciones de agua, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó y luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol for 30 minutos. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), seguido de liofilización dio el producto como la base libre (21,4 mg, 61%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,77 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,48 – 2,18 (m, 10H), 2,14 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –61,25 (s); LCMS $(M+H)^+$: 578,3.

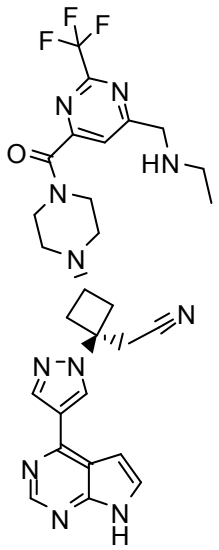
Ejemplo 46. {cis–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)bencil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 45, usando {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) y 3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzaldehído (0,0352 g, 0,122 mmol, del Ejemplo 45, Etapa B) para obtener el producto en forma de la base libre (29,4 mg, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,14 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,89 (tt, *J* = 7,8, 8,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,16 (m, 12H), 2,13 (s, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –61,25 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 578,2.

Ejemplo 47. {trans–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa A. 6–(bromometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–*carboxilato de etilo

Una solución de 6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (2,00 g, 8,54 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO 2007/090748) en ácido acético (12 mL) se trató con bromo (1,36 g, 8,54 mmol) y la reacción se calentó hasta 80 °C en un vial sellado durante 30 minutos, en cuyo momento se disipó el color de bromo. El ácido acético se eliminó al vacío y fue seguido por disolución del residuo en tolueno y eliminación del solvente al vacío. El porcentaje en peso del componente deseado en la mezcla (con material de partida sin reaccionar y producto sobrebromado) se determinó por RMN y la mezcla se usó sin ulterior purificación (1,62 g, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,54 (q, 2H), 1,46 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 313,0, 315,0

*Etapa B. 6–[(acetiloxi)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–*carboxilato de etilo

6–(bromometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (1,62 g, 5,17 mmol, de la Etapa A) se disolvió en acetonitrilo (15 mL) y acetato de sodio (2,8 g, 34 mmol) se añadió. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 4 horas, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Acetonitrilo se eliminó al vacío. El residuo se dividió en agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo.

Los extractos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–60% EtOAc/hexanos dio el producto purificado (0,95 g, 63%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,53 (q, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 293,0.

Etapa C. Ácido 6–[(Acetiloxi)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

Una solución de 6–[(acetiloxi)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (0,95 g, 3,2 mmol, de la Etapa B) en tetrahidrofurano (8,7 mL) a 0 °C se trató con hidróxido de litio, monohidrato (140 mg, 3,2 mmol) en agua (1,3 mL). La reacción se agitó durante 15 minutos, luego se trató con HCl 1 N hasta pH~4 mientras aún estaba en hielo. THF se eliminó de la mezcla al vacío. El producto se extrajo primero con acetato de etilo, luego con varias porciones de 10% iPrOH en $CHCl_3$, incluyendo el ajuste periódico de pH de ser necesario. Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo, que se usó sin ulterior purificación (0,86 g, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 265,0.

Etapa D. {trans–3–(4–{[6–(Hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Trietilamina (3,5 mL, 25 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (3,11 g, 7,02 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (3,01 g, 6,11 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y ácido 6–[(acetiloxi)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (1,91 g, 7,23 mmol, de la Etapa C) en N,N–Dimetilformamida (50. mL). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua. La porción acuosa se

extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–5% de MeOH/acetato de etilo para dar 4,5 g de aceite marrón. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (50,0 mL) y una solución de hidróxido de litio, monohidrato (0,31 g, 7,3 mmol) en agua (12 mL, 670 mmol) se añadió. Después de agitar durante 30 minutos, HCl 1 N se usó para ajustar el pH a 7. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto como un sólido amarillo claro (3,24 g, 76%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,92 – 3,78 (m, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,12 – 2,83 (m, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 6H), 0,99 – 0,84 (m, 2H), –0,06 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –70,74 (s); LCMS $(M+H)^+$: 697,3.

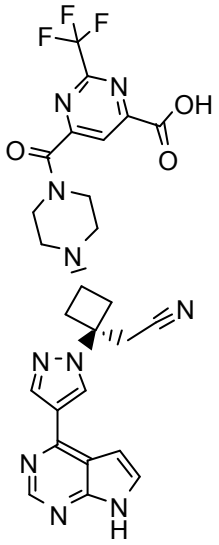
Etapa E. {trans–3–(4–{[6–[(Etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Una solución de cloruro de metansulfonilo (22 µL, 0,28 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) se añadió a una mezcla de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,15 g, 0,22 mmol, de la Etapa D) y trietilamina (0,060 mL, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (7,1 mL). Después de agitar durante 15 minutos, etilamina (0,5 mL, 9 mmol) se añadió. Después de 1 hora, solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla

1:1 de TFA/DCM, se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. El residuo se redisolvió en 10 ml de MeOH y se añadieron 0,5 ml de etilendiamina. Después de completar la desprotección, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (37 mg, 28%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,85 (tt, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,43 (s); LCMS $(M+H)^+$: 594,3

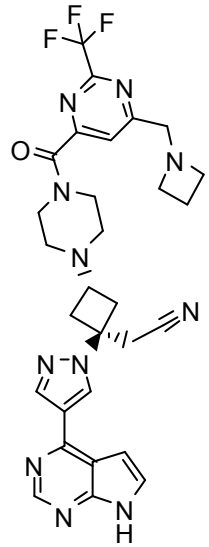
Ejemplo 48. Ácido 6–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico



El ácido 6–[(4–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico se produjo como un subproducto de la reacción de hidrólisis descrita en el

Ejemplo 47, Etapa D. Este producto se pudo purificar de aquella mezcla de reacción por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH). El producto se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en metanol. Después de completar la desprotección, el producto se volvió a purificar por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) y se liofilizó para obtener el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 2,63 – 2,36 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 581,2

Ejemplo 49. {trans–3–(4–{[6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa A. 6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–*carboxilato de etilo

Azetidina (0,62 mL, 9,2 mmol, Aldrich) se añadió a una solución de 6–(bromometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (1,76 g, 4,16 mmol, preparado de la manera destacada en el Ejemplo 47, Etapa A) en

cloruro de metileno (39 mL). y la reacción se agitó durante 20 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–5% de MeOH en DCM para obtener el producto (0,74 g, 61%); LCMS $(M+H)^+$: 290,0.

Etapa B. Diclorhidrato de ácido 6–(Azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

Hidróxido de litio, monohidrato (108 mg, 2,57 mmol) se añadió a una mezcla de 6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (0,34 g, 1,2 mmol, de la Etapa A) en tetrahidrofurano (6,0 mL) y agua (1,5 mL). Después de 15 minutos, el THF se eliminó al vacío y la mezcla se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (5,3 mL, 5,3 mmol) y acetonitrilo (7,0 mL). La mezcla luego se filtró y se concentró para obtener el producto como un sólido amarillo. LCMS $(M+H)^+$: 262,1.

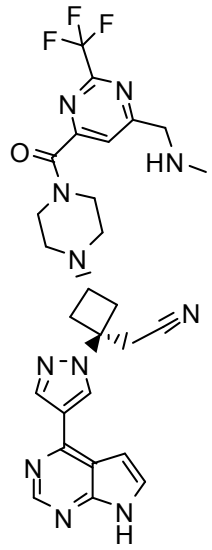
Etapa C. {trans–3–(4–{[6–(Azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (20,0 mg, 0,0406 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) se añadió a una mezcla de diclorhidrato de ácido 6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (27 mg, 0,061 mmol, de la Etapa B), trietilamina (33,9 µL, 0,244 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (21,6 mg, 0,0568 mmol) en DCM (0,4 mL) y THF (0,45 mL) que se preagitó durante 15 minutos. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua, NaOH 0,1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando con 1:1 DCM/TFA durante una hora, eliminando de solventes al vacío y agitando con etilendiamina (0,1 mL) en

MeOH (1 mL). La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (6,2 mg, 25%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 2H), 3,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,85 (tt, *J* = 7,0, 7,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,04 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,49 (s); LCMS $(M+H)^+$: 606,2.

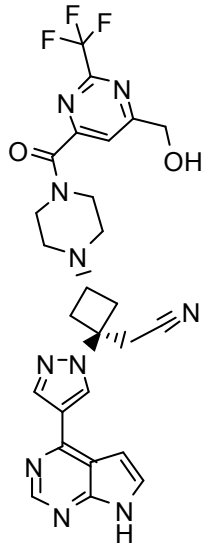
Ejemplo 50. {trans–3–(4–{[6–[(metilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Cloruro de metansulfonilo (0,006 mL, 0,08 mmol) se añadió a una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,043 mmol, del Ejemplo 47, Etapa D) y N,N–diisopropiletilamina (0,025 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (1 mL). Una vez completa la formación de mesilato tal como se determinó por LCMS, 10,6 M metilamina en etanol (0,20

mL, 2,2 mmol) se añadió (33% en peso en etanol, Aldrich). Después de agitar durante a total de 2 horas, eñ solvente y el exceso de reactivos se eliminaron al vacío. Para desproteger, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). Después de agitar durante 2 horas, los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (1 mL) y etilendiamina (0,2 mL, 3 mmol) se añadió. Después de 30 minutos, la desprotección estaba completa y el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) y se liofilizó para obtener el producto como la base libre (5 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 7,0, 7,1 Hz, 1H), 2,58 – 2,43 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –72,35 (s); LCMS $(M+H)^+$: 580,2.

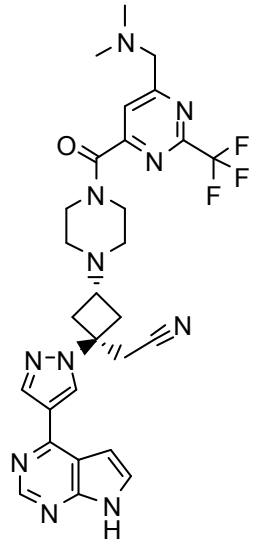
Ejemplo 51. {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



{trans–3–(4–{[6–(Hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (preparado

como en el Ejemplo 47, Etapa D) se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 hora. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo luego se agitó con exceso de etilendiamina en metanol durante la noche. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 3,7, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,87 (br m, 2H), 3,68 (br m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,14 – 2,88 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,66 – 2,27 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –70,77 (s); LCMS $(M+H)^+$: 551,2

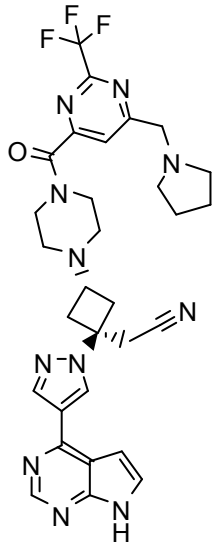
Ejemplo 52. {trans–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Trietilamina (0,16 mL, 1,1 mmol) y cloruro de metansulfonilo (58 µL, 0,75 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,4 g, 0,6 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) en cloruro de metileno (19 mL, 3,0E2 mmol). Después

de 15 minutos, 2,0 M dimetilamina en THF (2,87 mL, 5,74 mmol, Aldrich) se añadió. Después de 2 horas, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. El residuo se redisolvió en 10 mL de MeOH y 1,0 mL de etilendiamina se añadió. Después de completar la desprotección, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente del 20–38% de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (134 mg, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,92 – 3,77 (m, 4H), 3,64 – 3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 7,1, 7,3 Hz, 1H), 2,62 – 2,41 (m, 6H), 2,40 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –72,31 (s); LCMS $(M+H)^+$: 594,2

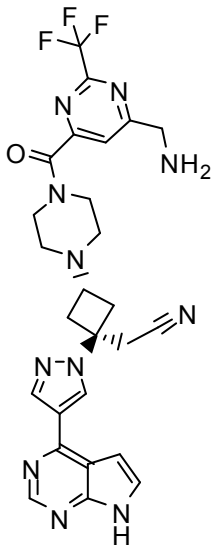
Ejemplo 53. {trans–3–(4–{[6–(pirrolidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Cloruro de metansulfonilo (0,022 mL, 0,29 mmol) se añadió a una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,144 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) y N,N–diisopropiletilamina (0,083 g, 0,64 mmol) en DCM (3 mL). Una vez completa la formación de mesilato tal como se determinó por LCMS, la pirrolidina (0,120 mL, 1,44 mmol, Aldrich) se añadió. La reacción se agitó durante 40 horas. La reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 horas. Los solventes se evaporaron y se reemplazaron con metanol (3 mL) y etilendiamina (0,7 mL, 10 mmol) y la desprotección se agitó durante 30 minutos. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA) seguido de purificación nuevamente por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto, después de liofilización, como la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,89 – 3,77 (m, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 7,0, 7,2 Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 4H), 2,62 – 2,40 (m, 6H), 1,91 – 1,71 (m, 4H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –72,31 (s); LCMS $(M+H)^+$: 620,3

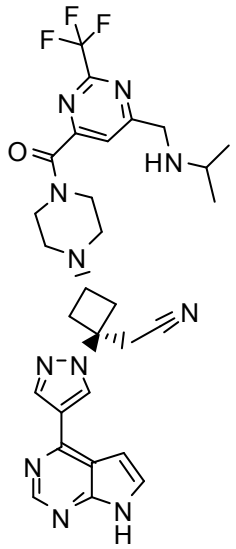
Ejemplo 54. {trans–3–(4–{[6–(aminometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Trietilamina (0,012 mL, 0,089 mmol) y cloruro de metansulfonilo (4,5 µL, 0,058 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (31 mg, 0,044 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) en cloruro de metileno (1,5 mL). Después de 15 minutos, la mezcla se concentró al vacío y 7,0 M de amoníaco en metanol (0,6 mL, 4 mmol) se añadió. Después de 2 horas, solventes y el exceso de reactivos se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA/DCM y se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. La desprotección se completó agitando el residuo resultante en 1 mL de MeOH con 0,2 mL de etilendiamina. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (2,6 mg, 10%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,40 – 3,36 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,24 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,42 (s); LCMS $(M+H)^+$: 566,3.

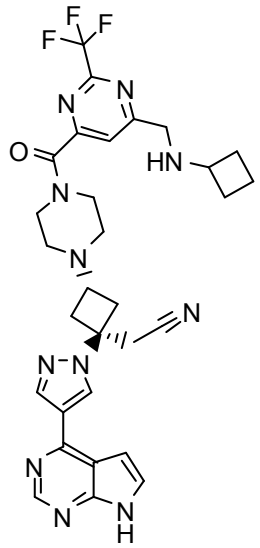
Ejemplo 55. {trans–3–(4–{[6–[(isopropilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Trietilamina (0,012 mL, 0,089 mmol) y cloruro de metansulfonilo (4,5 µL, 0,058 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (31 mg, 0,044 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) en cloruro de metileno (1,5 mL). Después de 15 minutos, la 2–propanamina (37,9 µL, 0,445 mmol, Aldrich) se añadió. Después de agitar durante la noche, el solvente y el exceso de reactivos se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. El residuo se redisolvió en 1 mL de MeOH y 0,2 mL de etilendiamina se añadió. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (4,3 mg, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,14 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6

Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 2H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,74 (hept, *J* = 6,7, 6,3 Hz, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,32 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 608,3.

Ejemplo 56. {trans–3–(4–{[6–[(ciclobutilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

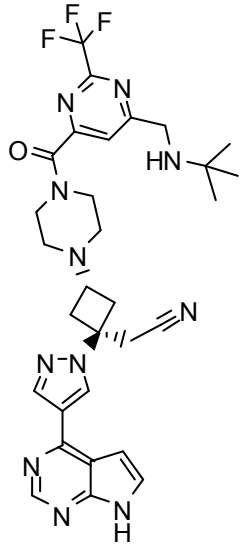


El compuesto del título se preparó por una modificación del Ejemplo 55, a partir de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (31 mg, 0,044 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) y usando ciclobutanamina (40 µL, 0,4 mmol, Aldrich), pero con agitación a 40 ^oC durante la noche después de la adición de la amina, para obtener el producto en forma de la base libre (9,0 mg, 33%).

^1H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,26 – 3,10 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 6,7, 6,5 Hz, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,46 –

2,20 (m, 6H), 2,14 – 1,94 (m, 2H), 1,80 – 1,38 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –69,43 (s); LCMS $(M+H)^+$: 620,2.

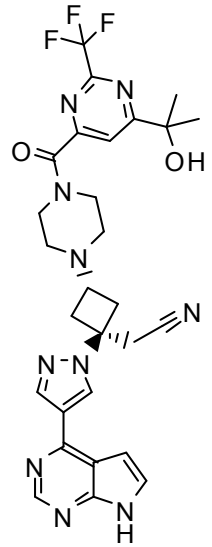
Ejemplo 57. {trans–3–(4–{[6–[(ter–butilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 56, a partir de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (81 mg, 0,12 mmol, preparado como en el Ejemplo 47, Etapa D) y usando ter–Butilamina (100 µL, 1 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (19,5 mg, 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,1, 7,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 3H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 1,07 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,41 (s); LCMS $(M+H)^+$: 622,2.

Ejemplo 58. {trans–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–

(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa A. 6–isopropil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–*carboxilato de etilo

A una solución de 2,2,2–trifluoroetanimidamida (7,08 g, 53,7 mmol, Matrix) en etanol (85 mL, 1400 mmol) se añadió (3Z)–4–hidroxi–5–metil–2–oxohex–3–enlato de etilo (10,00 g, 53,70 mmol, Alfa Aesar). La mezcla luego se enfrió en un baño de hielo y una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (84 mL, preparado por burbujeo de gas HCl a través del etanol durante 10 minutos) se añadió. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de lograr una neutralización completa, el etanol se eliminó al vacío. El producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–25% de EtOAc/Hexanos (9,14 g, 65%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 4,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 263,1.

Etapa B. Ácido 6–(1–Hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

Una solución de 6–isopropil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (2,00 g, 7,63 mmol, de la Etapa A) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió a ter–butóxido de potasio 1,0 M en THF (22,9 mL, 22,9 mmol) mantenida a –40 ^{o}C. Después de agitar durante 45 minutos a esta temperatura, oxígeno se introdujo por debajo de la superficie de la solución de reacción por medio de una jeringa unida a un balón con oxígeno. El oxígeno se burbujeó periódicamente por debajo de la superficie (por adición y eliminación de una salida) durante 20 minutos, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre –40 y –30 ^{o}C. La reacción luego se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente con burbujeo periódico de oxígeno a través de la solución. Cerca de una temperatura de –30 ºC, la reacción se tornó de púrpura a anaranjada. La reacción se mantuvo bajo una atmósfera de oxígeno durante la noche, en cuyo momento la reacción se neutralizó con agua y el sulfito de sodio (2 g, 20 mmol) se añadió. Temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,928 g, 22,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. HCl concentrado se añadió gota a gota a la reacción para lograr un pH de entre 3 y 4. Las capas se separaron y la capa de THF se reservó para la adición a las dos extracciones posteriores de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, luego se azeotroparon dos veces con MeOH para obtener un jarabe amarillo que se usó sin ulterior purificación (1,7 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 1,57 (s, 6H); LCMS $(M+H)^{+}$: 251,0

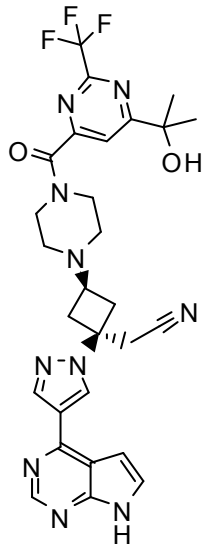
Etapa C. {trans–3–(4–{[6–(1–Hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (1,145 g, 2,324 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1214 mg, 2,746 mmol) y trietilamina (1,6 mL, 11 mmol) se añadieron a una solución de ácido 6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,572 g, 2,29 mmol, de la Etapa B) en N,N–dimetilformamida (60 mL, 700 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y salmuera y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto protegido con SEM se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM. El producto se agitó con TFA:DCM (1:1) durante 1 hora y solventes se eliminaron al vacío. El residuo resultante se agitó con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. La solución se filtró y se purificó por corridas sucesivas de HPLC–MS preparativa a pH 10 (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), luego pH2 (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA). Después de liofilización, el producto se alcalinizó de forma libre por disolución en acetato de etilo y lavado con bicarbonato de sodio saturado, luego extracción de la capa acuosa básica con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Para obtener un sólido de fácil manipulación, la muestra se redisolvió en MeCN y H_2O, se congeló y se liofilizó para obtener el compuesto deseado como la base libre (0,18 g, 13%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 6,4, 7,2 Hz, 1H), 2,60 – 2,37 (m, 6H), 1,62 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –70,70 (s); LCMS $(M+H)^+$: 595,1

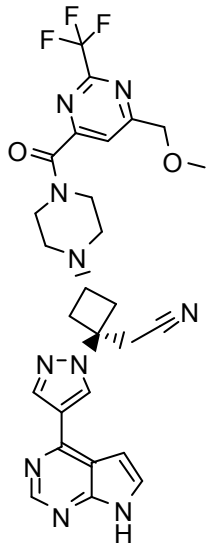
Ejemplo 59. {cis–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Ácido 6–(1–Hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,010 g, 0,040 mmol, Ejemplo 58, Etapa B) se disolvió en N,N–dimetilformamida (1 mL, 10 mmol) y a esto se añadió {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,020 g, 0,040 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (21,2 mg, 0,0480 mmol) y trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua y la porción acuosa se extrajo otras dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando con TFA:DCM (1:1) durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 40%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,41 – 3,24 (m, 2H), 2,97 (br m, 1H), 2,62 (br m, 4H), 2,44 (br m, 2H), 2,32 (br m, 2H), 1,47 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,40 (s); LCMS $(M+H)^+$: 595,2

Ejemplo 60. {trans–3–(4–{[6–(metoximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. Ácido 6–(Metoximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

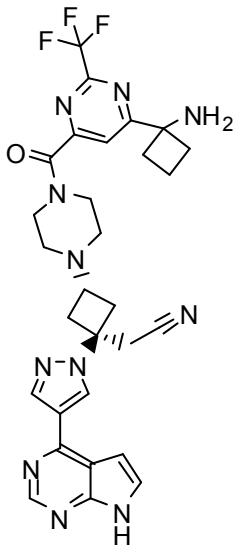
Carbonato de potasio (1,2 g, 8,7 mmol) se añadió a una solución de 6–(bromometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (0,65 g, 1,2 mmol, preparado de la manera destacada en el Ejemplo 47, Etapa A) en metanol (10 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción luego se trató con HCl 1 N para lograr pH 4, se diluyó con agua y se extrajo con seis porciones de 10% isopropanol en cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener el producto en forma de un aceite que se usó sin ulterior purificación (0,25 g, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,58 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 237,1.

Etapa B. {trans–3–(4–{[6–(Metoximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Trietilamina (36 µL, 0,26 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (34,5 mg, 0,0779 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (32 mg, 0,065 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y ácido 6–(metoximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (18 mg, 0,078 mmol, de la Etapa A) en N,N–dimetilformamida (0,64 mL, 8,3 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x), luego salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo mixture se agitó en una mezcla 1:1 de TFA:DCM durante una hora, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,0 mL de MeOH y se añadieron 200 µl de etilendiamina. Una vez completa la desprotección, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (5,0 mg, 13%).

^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,77 – 3,58 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 7H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,85 (tt, *J* = 7,1, 7,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,24 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –69,49 (s); LCMS $(M+H)^+$: 581,3

Ejemplo 61. {trans–3–(4–{[6–(1–aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. 4–ciclobutil–4–hidroxi–2–oxobut–3–enlato de etilo

Etanol (4,39 mL, 75,2 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (0,607 g, 15,2 mmol, 60% en aceite mineral) en un recipiente que se mantuvo en baño de hielo. Diez minutos después de completar la adición, una mezcla de 1–ciclobutiletanona (1,5 mL, 14 mmol, Aldrich) y dietiloxalato (2,01 g, 13,8 mmol, Aldrich) se añadió gota a gota. Después de agitar durante la noche, ácido sulfúrico 4,0 M en agua (0,00759 L, 30,4 mmol) se añadió. El producto se extrajo en éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material se usó sin ulterior purificación en la Etapa B.

*Etapa B. 6–ciclobutil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–*carboxilato de etilo

A una solución de 2,2,2–trifluoroetanimidamida (1,80 g, 13,6 mmol, Matrix) en etanol (22 mL, 370 mmol) se añadió una solución de (3Z)–4–ciclobutil–4–hidroxi–2–oxobut–3–enlato de etilo (2,7 g, 14 mmol, de la Etapa A) en un pequeño volumen de etanol. La solución se enfrió en un baño de hielo y una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (21 mL, 360 mmol, preparado por burbujeo de gas HCl a través de etanol durante 10 minutos) se añadió. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó

durante la noche. La mezcla se añadió lentamente a una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió más carbonato de potasio sólido. Después de completar la neutralización, el etanol se eliminó al vacío. El producto se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–25% EtOAc/hexanos para obtener un aceite amarillo (1,8 g, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 275,1

Etapa C. Ácido 6–(1–Bromociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

Bromo (0,13 mL, 2,6 mmol) se añadió a una solución de 6–ciclobutil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (0,65 g, 2,4 mmol, de la Etapa B) en ácido acético (2,0 mL) y la reacción se calentó hasta 80 ^{o}C durante una hora. La mezcla se concentró y el aceite resultante se disolvió en THF (8,0 mL) y se enfrió hasta 0 ^{o}C. Una solución de hidróxido de litio, monohidrato (0,20 g, 4,7 mmol) en agua (2,0 mL) se añadió. Después de agitar durante 20 minutos, HCl 1 N se añadió para lograr pH 4. Se introdujo más agua y el producto se extrajo con seis porciones de 10% de isopropanol en cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto que se usó sin ulterior purificación (0,64 g, 80%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,27 (s, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,34 (dtt, *J* = 10,9, 9,1, 6,9 Hz, 1H), 1,84 (dtt, *J* = 11,0, 8,6, 5,6 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 324,9, 326,7.

Etapa D. {trans–3–(4–{[6–(1–Bromociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Trietilamina (0,14 mL, 0,97 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,129 g, 0,292 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,12 g, 0,24 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y ácido 6–(1–bromociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,095 g, 0,29 mmol, de la Etapa C) en N,N–dimetilformamida (2,4 mL). Después de un tiempo de reacción de 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x), seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–5% de MeOH en EtOAc dio el producto como un aceite (0,068 g, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,20–1,85 (m, 15H), 1,05 – 0,74 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 799,3, 801,2.

Etapa E. {trans–3–(4–{[6–(1–Aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Azida sódica (16 mg, 0,24 mmol) se añadió a una solución de {trans–3–(4–{[6–(1–bromociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,065 g, 0,081 mmol, de la Etapa D) en dimetilsulfóxido (0,42 mL). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se elaboró por dividir entre acetato de etilo y salmuera. La capa de EtOAc se lavó con más salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto resultante se disolvió en THF (1,8 mL) y agua (0,4 mL) y 1,0 M trimetilfosfina en THF (0,098 mL, 0,098 mmol) se añadió gota a gota. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó

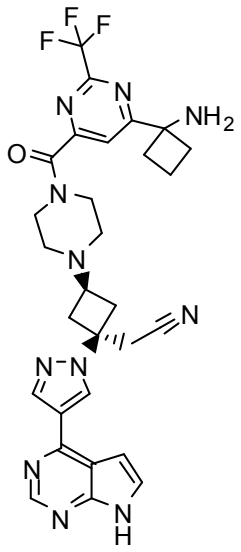
al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–5% de MeOH en DCM para obtener el producto en forma de un aceite (14 mg, 24%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,93 – 3,79 (m, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,12 – 2,79 (m, 3H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 2,56 – 2,37 (m, 6H), 2,30 – 2,10 (m, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,01 – 0,77 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 736,3.

Etapa F. {trans–3–(4–{[6–(1–Aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

{trans–3–(4–{[6–(1–Aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (14 mg, 0,019 mmol, de la Etapa E) se agitó con mezcla 1:1 de TFA:DCM durante una hora y luego los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en 0,5 mL de MeOH y 0,1 mL de etilendiamina se añadió. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (3,5 mg, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 2H), 2,46 – 2,24 (m, 6H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 1H).

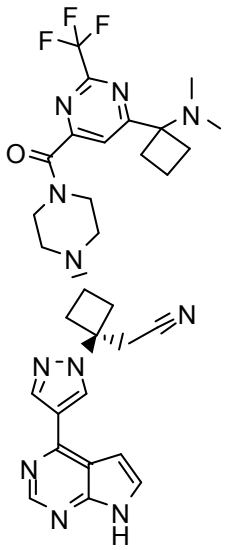
^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,41 (s); LCMS $(M+H)^+$: 606,2.

Ejemplo 62. {cis–3–(4–{[6–(1–aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 61, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (de la Etapa 9 del Ejemplo 1a). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 0H), 7,94 (s, 0H), 7,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,57 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,40 – 3,19 (m, 2H), 2,95 (tt, *J* = 7,6, 7,9 Hz, 1H), 2,72 – 2,45 (m, 7H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 1H), 1,95 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H), 1,18 – 1,05 (m, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 606,2.

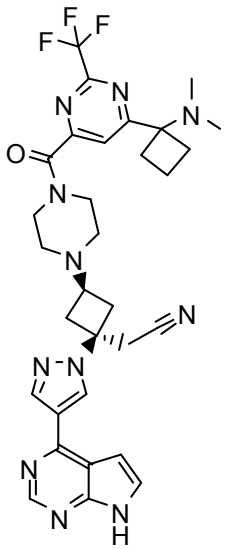
Ejemplo 63. {trans–3–(4–{[6–[1–(dimetilamino)ciclobutil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



{trans–3–(4–{[6–(1–Aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,020 mmol, Ejemplo 61, Etapa E) se disolvió en metanol (0,86 mL, 21 mmol) y se añadieron ácido acético (0,013 mL, 0,22 mmol), cianoborhidruro de sodio (7,7 mg, 0,12 mmol) y 37% en peso formaldehído en agua (5,4 mg, 0,066 mmol, Sigma–Aldrich). Después de 20 minutos, la mezcla se concentró. El residuo se agitó en una solución de TFA:DCM (1:1) durante una hora y se concentró otra vez. El residuo se disolvió en 0,5 mL de MeOH a los que se añadieron 100 µL de etilendiamina y se agitó hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (5,3 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,85 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,48 – 2,19 (m, 10H), 1,96 (s, 6H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,52 (s); LCMS $(M+H)^+$: 634,2.

Ejemplo 64. {cis–3–(4–{[6–[1–(dimetilamino)ciclobutil]–2–

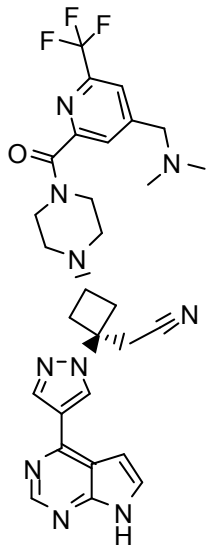
(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó en la manera del Ejemplo 63 a partir del producto del Ejemplo 62 (22 mg, 0,030 mmol) para obtener el producto purificado (7,4 mg, 33%).

^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,17 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,41 – 3,00 (m, 2H), 2,95 (tt, *J* = 7,4, 7,6 Hz, 1H), 2,76 – 2,16 (m, 12H), 1,94 (s, 6H), 1,86 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,46 (m, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,53 (s), –73,86 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 597,0

Ejemplo 65. {trans–3–(4–{[4–[(dimetilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. Ácido 6–(Trifluorometil)–4–vinilpiridin–2–carboxílico

Una mezcla de ácido 4–bromo–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol, Anichem), (2–Etenil)tri–n–butilestaño (919 µL, 3,14 mmol, Aldrich) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (428 mg, 0,370 mmol, Strem) en tolueno (4,2 mL) se desgasificó por medio de una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos. Trietilamina (774 µL, 5,56 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, agua y NaOH 1 N se añadieron y el producto se extrajo con cuatro porciones de acetato de etilo. La capa acuosa luego se trató con HCl 1 N para lograr un pH de entre 4 y 5 y se extrajo con seis porciones de 10% isopropanol en cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener producto crudo, que se usó sin ulterior purificación en la Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 218,1.

Etapa B. Ácido 4–formil–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico

Ácido 6–(Trifluorometil)–4–vinilpiridin–2–carboxílico (0,30 g, 0,69 mmol, el producto crudo de la Etapa A) se disolvió en 1,4–dioxano (20. mL) y

agua (5,0 mL), luego se añadió peryodato de sodio (0,44 g, 2,1 mmol, Aldrich) se añadió, seguido de 4% en peso de tetróxido de osmio en agua (0,152 mL, 0,0240 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante la noche. Se añadió solución de tiosulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos. HCl 1 N se añadió para ajustar el pH entre 4 y 5 y el producto se extrajo con diez porciones de 10% de isopropanol en $CHCl_3$. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio un producto parcialmente purificado (94 mg, 20% de rendimiento en las etapas A & B). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H).

Etapa C. {trans–3–(4–{[4–Formil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Trietilamina (0,095 mL, 0,68 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,14 g, 0,31 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,15 g, 0,31 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y 4–formil–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (90 mg, 0,2 mmol, de la Etapa B) en N,N–dimetilformamida (1,7 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x), seguido de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el producto como un sólido amarillo claro (52 mg, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,79 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 6,3, 6,7 Hz, 1H),

2,57 – 2,38 (m, 6H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 694,2.

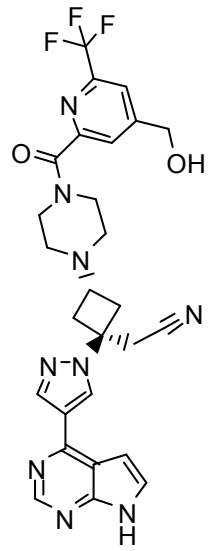
Etapa D. {trans–3–(4–{[4–[(Dimetilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

2,0 M Dimetilamina en THF (130 µL, 0,26 mmol, Aldrich) y triacetoxiborhidruro de sodio (27 mg, 0,129 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[4–formil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,022 mmol, de la Etapa C) en cloruro de metileno (1,0 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, luego el solvente se reemplazó con alcohol isopropílico (0,50 mL). Esto fue seguido de la adición de 2,0 M de dimetilamina en THF (22 µL, 0,043 mmol) y exceso de triacetoxiborhidruro de sodio. Después de agitar durante 24 horas, 0,1 N NaOH se añadió y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se agitó en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante una hora, se concentró, luego se redisolvió en 1 mL de metanol a lo que luego se añadieron posteriormente 0,15 mL de etilendiamina. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (2,0 mg, 16%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 6,9, 7,1 Hz, 1H), 2,62 – 2,38 (m, 6H), 2,28 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –71,39 (s); LCMS $(M+H)^+$: 593,2

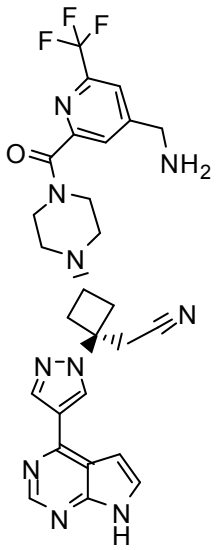
Ejemplo 66. {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–

il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



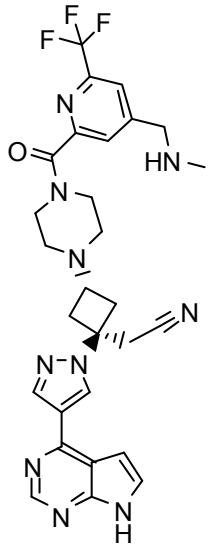
El Ejemplo 66 se obtuvo como un subproducto en la reacción del Ejemplo 65, Etapa D y se aisló durante la purificación de HPLC tal como se describió con anterioridad en tal Ejemplo (2,5 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,92 – 3,73 (m, 2H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 6,7, 6,9 Hz, 1H), 2,64 – 2,36 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –69,84 (s); LCMS $(M+H)^+$: 566,2.

Ejemplo 67. {trans–3–(4–{[4–(aminometil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

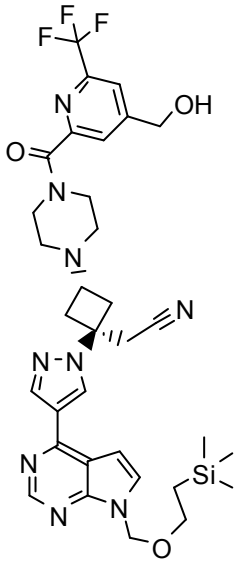


Trietilamina (6,0 µL, 0,043 mmol) y cloruro de metansulfonilo (2,2 µL, 0,028 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,022 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 68, Etapa A) en cloruro de metileno (0,75 mL). Después de 15 minutos, solvente se eliminó al vacío y se introdujeron 7,0 M de amoníaco en metanol (0,3 mL, 2 mmol, Aldrich). Después de 3,5 horas, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA:DCM, se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. El residuo se redisolvió en 1 mL de MeOH y luego se añadieron 0,2 ml de etilendiamina. Una vez completa la desprotección, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), obteniendo el producto como la base libre (2,0 mg, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 6,9, 7,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,40 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ – 69,78 (s); LCMS $(M+H)^+$: 565,3

Ejemplo 68. {trans–3–(4–{[4–[(metilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. {trans–3–(4–{[4–(Hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



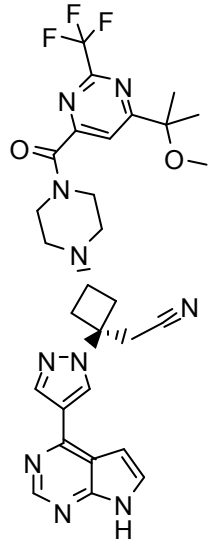
Tetrahidroborato de sodio (1,7 mg, 0,046 mmol) se añadió a una solución de {trans–3–(4–{[4–formil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (32 mg, 0,046 mmol, Ejemplo 65, Etapa C) en etanol (0,50 mL). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua (3x), seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un rendimiento casi teórico de producto, se usó sin ulterior purificación en la Etapa B. LCMS $(M+H)^+$: 696,3.

Etapa B. {trans–3–(4–{[4–[(Metilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Trietilamina (4,8 µL, 0,034 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,7 µL, 0,022 mmol) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (12 mg, 0,017 mmol, de la Etapa B) en cloruro de metileno (0,60 mL). Después de 15 minutos, el solvente se eliminó al vacío y metilamina al 33% en peso en etanol (50 mg, 0,5 mmol, Aldrich) se añadió. La reacción se continuó durante 1,5 horas, luego el solvente se eliminó otra vez al vacío. El producto crudo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA:DCM, se agitó durante una hora, luego se volvió a concentrar. El residuo se redisolvió en 1 mL de MeOH y se añadieron 0,2 mL de etilendiamina. Una vez completa la desprotección por LCMS, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (3,9 mg, 39%). ^1H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 6H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –66,83 (s); LCMS $(M+H)^+$: 579,2.

Ejemplo 69. {trans–3–(4–{[6–(1–metoxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



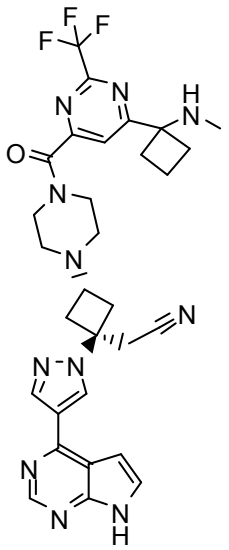
Etapa A. Ácido 6–(1–Metoxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

Hidruro de sodio (0,032 g, 0,80 mmol, 60% en aceite mineral) y yoduro de metilo (0,031 mL, 0,50 mmol) se añadieron a una solución de ácido 6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,050 g, 0,20 mmol, Ejemplo 58, Etapa B) en N,N–dimetilformamida (1 mL, 10 mmol). Después de agitar durante la noche, agua e hidróxido de litio monohidrato (0,050 g, 1,2 mmol) se añadieron en la reacción. Después de agitar durante 1,5 horas, la reacción se acidificó por la adición de 1 N HCl para lograr un pH de entre 3 y 4. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió y se evaporó por rotovap dos veces con MeOH para obtener el producto que se usó sin ulterior purificación (0,045 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 265,1

Etapa B. {trans–3–(4–{[6–(1–Metoxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

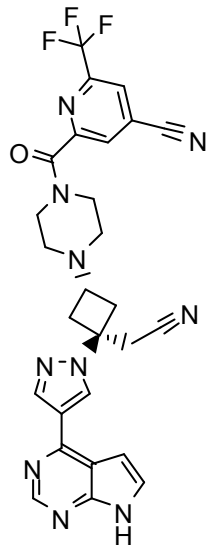
A una solución de 6–(1–metoxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,045 g, 0,17 mmol, de la Etapa A) en N,N–dimetilformamida (4 mL) se añadió, secuencialmente, una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,0852 g, 0,173 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en N,N–dimetilformamida (2,5 mL), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (90,4 mg, 0,204 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,85 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se elaboró por división en acetato de etilo y salmuera y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando con TFA:DCM 1:1 durante 1 hora, evaporando y agitando con exceso de etilendiamina en metanol durante la noche. La solución se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,03 g, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,71 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,10 – 2,87 (m, 3H), 2,57 – 2,30 (m, 6H), 1,56 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 609,3

Ejemplo 70. {trans–3–(4–{[6–[1–(metilamino)ciclobutil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A 1H–benzotriazol–1–metanol (3,0 mg, 0,020 mmol, Aldrich) en etanol (0,30 mL) se añadió {trans–3–(4–{[6–(1–aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,020 mmol, Ejemplo 61, Etapa E). La solución se calentó hasta 78 ^{o}C en un vial sellado durante una hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,60 mL). El tetrahidroborato de sodio (4,6 mg, 0,12 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 40 minutos antes de eliminar el solvente al vacío otra vez. El residuo se redisolvió en 2,0 mL de DCM y 0,40 mL de TFA se añadió gota a gota. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla se concentró por evaporación rotativa. Según esto, el residuo se agitó con etilendiamina (0,10 mL) en MeOH (1,0 mL). Una vez completa la desprotección, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (2,0 mg, 16%). LCMS $(M+H)^+$: 620,4

Ejemplo 71. 2–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo



Etapa A. Ácido 4–Ciano–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico

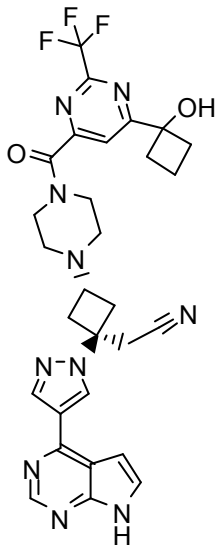
Ácido 4–Bromo–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,150 g, 0,556 mmol, Anichem) y cianuro de zinc (0,39 g, 3,3 mmol) se mezclaron en N–metilpirrolidinona (2 mL) y la mezcla se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,096 g, 0,083 mmol) se añadió, la desgasificación se continuó durante 5 minutos, luego la reacción se selló y se calentó en el microondas hasta una temperatura de 160 °C durante 15 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 18,8 al 40,9% de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA durante 1–6 min a 60 mL/min a través de C18 SunFire 30 x 100 mm, 5 um de tamaño de partícula) usando detección UV. El producto se eluyó a 5,25 minutos.

Etapa B. 2–[(4–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo

Ácido 4–Ciano–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,025 g, 0,12 mmol, de la Etapa A) se disolvió en N,N–dimetilformamida (3 mL) y a ello se añadió secuencialmente{trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–

il]ciclobutil}acetonitrilo (0,0579 g, 0,117 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) como una solución en N,N–dimetilformamida (1,7 mL), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (61,4 mg, 0,139 mmol) y trietilamina (0,081 mL, 0,58 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se elaboró por división en acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El intermediario protegido con SEM se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hasta el 100% de EtOAc en Hexanos, luego 10–15% de MeOH en DCM. Una tercera del material obtenido se agitó con TFA:DCM 1:1 durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol durante 30 minutos. La solución luego se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,12 – 3,03 (m, 2H), 2,97 (tt, *J* = 7,1, 7,3 Hz, 1H), 2,67 – 2,29 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –70,18 (s); LCMS $(M+H)^+$: 561,0

Ejemplo 72. {trans–3–(4–{[6–(1–hidroxiciclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. Ácido 6–(1–Hidroxiciclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico

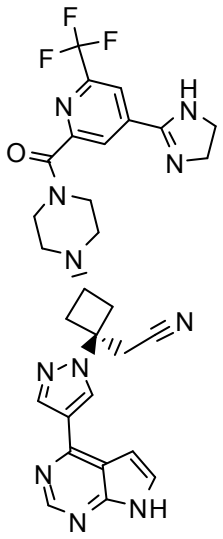
A una solución de 6–ciclobutil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxilato de etilo (0,200 g, 0,729 mmol, Ejemplo 61, Etapa B) en agua (1 mL) y alcohol ter–butílico (1 mL) se añadió permanganato de potasio (0,23 g, 1,4 mmol) seguido rápidamente por carbonato de sodio (0,15 g, 1,4 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró. La mezcla resultante quedó al aire durante un período de 3 días, durante lo cual se formó un precipitado marrón. La mezcla se filtró otra vez y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA) y se evaporó para obtener el producto con sólo una pequeña cantidad de TFA presente (0,01 g, 5%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 2,75 – 2,46 (m, 2H), 2,44 – 2,15 (m, 2H), 2,18 – 1,77 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ –72,09 (s); LCMS $(M+H)^+$: 263,0

Etapa B. {trans–3–(4–{[6–(1–Hidroxiciclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Al ácido 6–(1–hidroxiciclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–

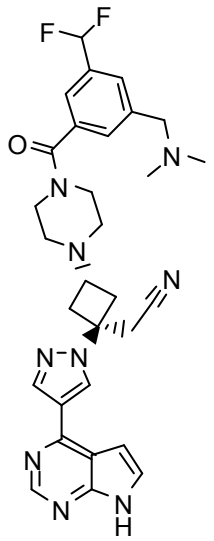
carboxílico (0,010 g, 0,038 mmol, de la Etapa A) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,019 g, 0,038 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en N,N–dimetilformamida (1 mL) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (20,2 mg, 0,0458 mmol) y trietilamina (0,026 mL, 0,19 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La desprotección se llevó a cabo por agitación con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, evaporación, luego agitación con etilendiamina (0,2 mL) en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (15 mg, 65%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,7, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,98 (tt, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,57 – 2,37 (m, 8H), 2,20 – 1,93 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –70,72 (s); LCMS $(M+H)^+$: 607,2

Ejemplo 73. {trans–3–(4–{[4–(4,5–dihidro–1H–imidazol–2–il)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el procedimiento del Ejemplo 71, con la modificación de que, durante la desprotección, la agitación con etilendiamina se continuó durante la noche más que durante 30 minutos. ^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,61 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 4H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,84 (tt, *J* = 6,8, 7,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,14 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –67,02 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 604,3

Ejemplo 74. {trans–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. 3–[(dimetilamino)metil]–5–(hidroximetil)benzoato de metilo

A un vial de reacción se añadió 3–bromo–5–(hidroximetil)benzoato de metilo (1,2 g, 4,9 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO 2003/048111 a partir de 5–bromoisoftalato de dimetilo, Alfa Aesar), carbonato de cesio (4,79 g, 14,7 mmol), diciclohexil(2',4',6'–triisopropilbifenil–2–il)fosfina (280 mg, 0,59 mmol, Aldrich), [(dimetilamino)metil](trifluoro)borato de potasio (1–) (0,970 g, 5,88 mmol, Aldrich), acetato de paladio (66 mg, 0,29 mmol) y THF:H_2O (10:1, 30 mL). La mezcla de reacción se desgasificó purgando con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. Las porciones acuosas combinadas se saturaron luego con NaCl y el producto se extrajo con ocho porciones de DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (0,37 g, 34%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 224,1.

Etapa B. 3–[(dimetilamino)metil]–5–formilbenzoato de metilo

El óxido de manganeso (IV) (0,72 g, 8,3 mmol) se añadió a 3–

[(dimetilamino)metil]–5–(hidroximetil)benzoato de metilo (0,37 g, 1,6 mmol, de la Etapa A) en tolueno (15 mL). La mezcla se calentó hasta 105 ^{o}C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El solvente se eliminó del filtrado al vacío para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (0,30 g, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,07 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); LCMS $(M+H)^{+}$: 222,1.

Etapa C. 3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoato de metilo

3–[(dimetilamino)metil]–5–formilbenzoato de metilo (99 mg, 0,45 mmol, de la Etapa B), se agitó en deoxoFluor® (495 µL, 2,69 mmol) con etanol (5 µL, 0,09 mmol) durante 24 horas. La mezcla se neutralizó por adición gota a gota en solución saturada helada de $NaHCO_3$. El producto se aisló por extracción usando DCM. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto en forma de un aceite amarillo claro que se usó sin ulterior purificación (0,046 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,25 (s, 6H); LCMS $(M+H)^{+}$: 244,1.

Etapa D. Ácido 3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoico

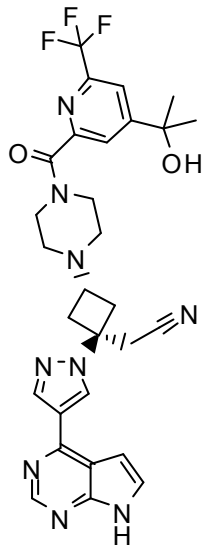
Hidróxido de litio, monohidrato (65,2 mg, 1,55 mmol) en agua (0,7 mL) se añadió a una solución de 3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoato de metilo (45 mg, 0,13 mmol, de la Etapa C) en tetrahidrofurano (2 mL). Después de agitar durante 3,5 horas, la mezcla se trató con HCl 1 N para ajustar el pH a 7, luego THF se eliminó por evaporación rotativa. El acetonitrilo se añadió para preparar una mezcla 1:1 de ACN:agua, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de un sólido blanco (0,030 g,

100%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 7,95 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,15 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 230,1.

Etapa E. {trans–3–(4–{3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Ácido 3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoico (14,0 mg, 0,0609 mmol, de la Etapa D) se disolvió en THF (0,56 mL). Trietilamina (28,3 µL, 0,203 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (21,2 mg, 0,0558 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 15 minutos.{trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25,0 mg, 0,0507 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) se añadió y la reacción se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, se agitó durante 1 hora, se concentró otra vez, luego se agitó con etilendiamina (0,2 mL) en metanol (1 mL) hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener la base libre (11,8 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,26 – 6,77 (m, 2H), 3,66 (br m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,34 (br m, 2H), 3,07 – 2,89 (m, 2H), 2,83 (tt, *J* = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,43 – 2,21 (m, 6H), 2,15 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –107,70 (d, *J* = 55,9 Hz); LCMS $(M+H)^+$: 574,3.

Ejemplo 75. {trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. Ácido 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotínico y ácido 2–cloro–6–(trifluorometil)nicotínico

2–cloro–6–(trifluorometil)piridina (20,0 g, 110 mmol, Synquest) se disolvió en tetrahidrofurano (400 mL) y luego cloruro de litio 1,0 M – cloro(2,2,6,6–tetrametilpiperidin–1–il)magnesio (1:1) en THF (132 mL, 132 mmol, Aldrich) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió hasta –78 ^{o}C y se añadieron 67 g de hielo seco sólido en el recipiente. La reacción se agitó a –78 ^{o}C durante 1 hora y posteriormente se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Tras alcanzar la temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con agua y se vertió en NaOH 1 N y se lavó con éter dietílico. La capa fase acuosa se acidificó luego con HCl concentrado hasta pH~ 1 y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con agua, luego NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para obtener una mezcla regioisomérica 1,2:1 de ácidos carboxílicos (11,65 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,1, 0,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Etapa B. 2–[2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol (isómero aislado deseado)

A una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)nicotínico (0,45 g, 2,0 mmol) y 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotínico (0,55 g, 2,4 mmol) (como una mezcla de la Etapa A) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió trietilamina (0,64 mL, 4,6 mmol) seguido de isobutilcloroformiato (0,60 mL, 4,6 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 30 minutos, luego se filtró a través de un taco de celite en un recipiente con 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (4,0 mL, 12 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (5 mL) también enfriado en un baño de hielo. El taco de celite se enjuagó con 10 mL más de THF. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió una porción adicional de 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (4,0 mL, 12 mmol) a la mezcla de reacción. Cuando se determinó completa la reacción por LCMS, se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la reacción. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–30% EtOAc/Hexanos dio el producto (0,28 g, 58%).
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 240,1, 242,1.

Etapa C. 4–(1–Hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carbonitrilo

Una solución de 2–[2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol (0,230 g, 0,960 mmol, de la Etapa B) y cianuro de zinc (0,676 g, 5,76 mmol) en N–metilpirrolidinona (4 mL) se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,22 g, 0,19 mmol) se añadió y se desgasificó de modo similar durante 5 minutos más. El vial se selló y se calentó en el microondas hasta 140 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se elaboró por división entre agua y acetato de etilo, extracción (3x)

y secado de los extractos combinados sobre sulfato de sodio. El extracto seco luego se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–25% EtOAc/Hexanos dio el producto (110 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,39 (s); LCMS $(M+H)^+$: 231,1.

Etapa D. Ácido 4–(1–Hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico

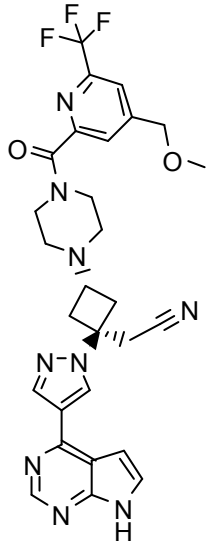
A una solución de 4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carbonitrilo (0,088 g, 0,38 mmol, de la Etapa C) en etanol (4 mL) se añadió 1,0 M hidróxido de sodio en agua (1,5 mL, 1,5 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 ^{o}C durante 20 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se acidificó por la adición de 1 N HCl para lograr pH 5 y el etanol se eliminó al vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron para obtener producto, se usaron sin ulterior purificación (80 mg, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ –69,39 (s); LCMS $(M+H)^+$: 250,1.

Etapa E. {trans–3–(4–{[4–(1–Hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Ácido 4–(1–Hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,0498 g, 0,200 mmol, de la Etapa D) se disolvió en N,N–dimetilformamida (5 mL) y a esto se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,203 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio

(106,1 mg, 0,2398 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se dividió en acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se agitó con TFA:DCM 1:1 durante 1 hora, luego se evaporó y se agitó con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener la base libre (62 mg, 52%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,13 – 2,87 (m, 3H), 2,58 – 2,35 (m, 6H), 1,61 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,19 (s); LCMS $(M+H)^+$: 594,3.

Ejemplo 76. {trans–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa A. [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol y [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metanol

A una solución de ácido 2–cloro–6–(trifluorometil)nicotínico (0,90 g, 4,0 mmol) y ácido 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotínico (1,1 g, 4,9 mmol) (una mezcla de regioisómeros preparada en el Ejemplo 75, Etapa A) en tetrahidrofurano (20 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió trietilamina (1,3 mL, 9,2 mmol) seguido de isobutilcloroformiato (1,2 mL, 9,2 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 30 minutos, luego se filtró a través de un taco corto de celite en un recipiente con tetrahidroborato de sodio (1,0 g, 26 mmol) en agua (10 mL) que también se enfrió en un baño de hielo. Más THF (10 mL) se usó como un enjuague a través de celite en el recipiente de reacción. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y las capas se separaron. La capa de THF se reservó y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo que se combinaron con la capa orgánica de THF original. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El rendimiento teórico se asumió y el producto se usó sin ulterior purificación como una mezcla de regioisómeros. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (dq, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,83 (s, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 212,0.

Etapa B. 2–cloro–4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridina (isómero aislado deseado)

A una solución de [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol (0,84 g, 4,0 mmol) y [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–3–il]metanol (0,84 g, 4,0 mmol) (como una mezcla de regioisómeros de la Etapa A) en N,N–dimetilformamida (8,6 mL) se añadió carbonato de potasio (3,3 g, 24 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,99 mL, 16 mmol). La reacción se agitó durante la noche. Más DMF (10 mL), yoduro de metilo (2,0 mL, 32 mmol) y carbonato de potasio (3,3 g, 24 mmol) se añadieron y la reacción se agitó durante 72 horas. Se añadió agua en la reacción y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–25% de EtOAc/Hexanos permitió el aislamiento del isómero deseado, se contaminó con una pequeña cantidad de isómero no deseado. Isómero deseado: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,53 (dd, 2H), 3,48 (s, 3H).

Etapa C. 4–(Metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carbonitrilo

Una solución de 2–cloro–4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridina (0,5 g, 2 mmol, de la Etapa B) y cianuro de zinc (1,56 g, 13,3 mmol) en N–metilpirrolidinona (8 mL) se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,51 g, 0,44 mmol) se añadió y la mezcla se desgasificó de modo similar durante 5 minutos. El vial de reacción se selló y se calentó en el microondas hasta 140 ^{o}C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–30% EtOAc/Hexanos dio el producto purificado (0,36 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,83 (m, 2H), 4,60 (dd, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –68,55 (s); LCMS $(M+H)^+$: 217,1.

Etapa D. Ácido 4–(Metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico

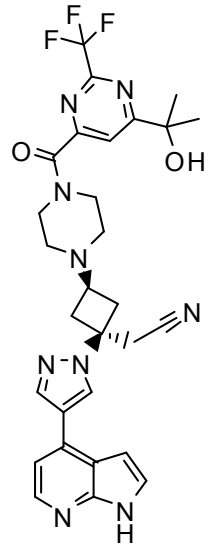
A una solución de 4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carbonitrilo (0,36 g, 1,7 mmol, de la Etapa C) en etanol (20 mL) se añadió 1,0 M hidróxido de sodio en agua (6,5 mL, 6,5 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite mantenido a 90 ^{o}C durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el HCl 1 N se añadió para lograr un pH de 2 y el

producto se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron para obtener un sólido cristalino que se usó sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ –69,56 (s); LCMS $(M+H)^+$: 236,0.

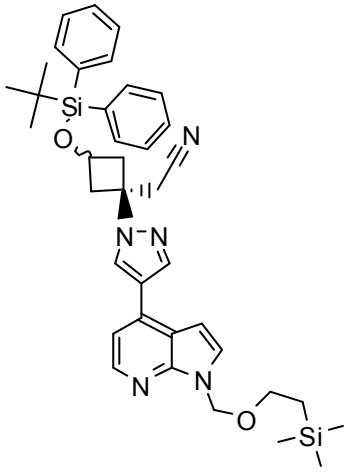
Etapa E. {trans–3–(4–{[4–(Metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El ácido 4–(Metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,0470 g, 0,200 mmol, de la Etapa D) se disolvió en N,N–dimetilformamida (5 mL) y a ello se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,203 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (106,1 mg, 0,2398 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se agitó con TFA:DCM 1:1 durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener la base libre (49 mg, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,14 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,12 – 2,80 (m, 3H), 2,60 – 2,34 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,34 (s); LCMS $(M+H)^+$: 580,3.

Ejemplo 77. {cis–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



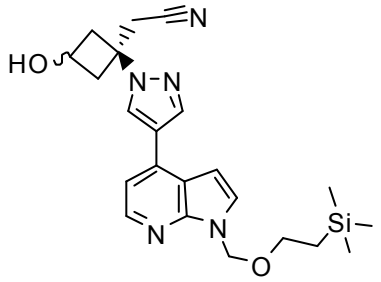
Etapa A. {3–{[ter–Butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (una mezcla de diastereoisómeros)



A una solución de (3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}ciclobutiliden)acetonitrilo (4,0 g, 8,7 mmol, de la Etapa 4 del Ejemplo 1a) y 4–(1H–pirazol–4–il)–1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridina (1,50 g, 4,77 mmol, US

20090181959) en acetonitrilo (10 mL, 200 mmol) se añadió 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (0,68 mL, 4,6 mmol). La reacción se agitó durante la noche. Otra porción de 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (0,7 mL, 5 mmol) se añadió y la reacción se dejó continuar durante 72 horas más. El acetonitrilo se eliminó al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con 0% – 30% EtOAc/Hexanos, se usó para purificar el producto, que se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros (2 g, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H mayor), 8,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H menor), 8,06 (s, 1H mayor), 8,03 (s, 1H mayor), 8,00 (s, 1H menor), 7,93 (s, 1H menor), 7,70 – 7,31 (m, 10H mayor y 10H menor), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H mayor), 7,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H menor), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H mayor), 6,63 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H menor), 5,71 (s, 2H mayor), 5,69 (s, 2H menor), 4,49–4,39 (m, 1H menor), 4,33 (tt, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H mayor), 3,67 – 3,45 (m, 2H mayor y 2H menor), 3,22 (s, 2H menor), 3,11 – 2,95 (m, 2H menor), 2,92 – 2,77 (m, 6H mayor), 2,65 – 2,50 (m, 2H menor), 1,08 (s, 9H menor), 1,03 (s, 9H mayor), 0,98 – 0,80 (m, 2H mayor y 2H menor), –0,06 (s, 9H mayor), –0,08 (s, 9H menor); LCMS $(M+H)^+$: 662,1.

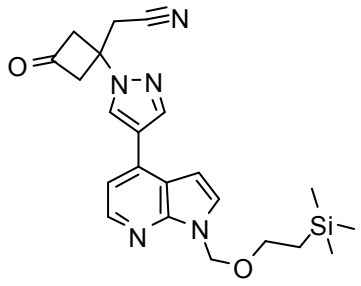
Etapa B. {3–hidroxi–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo(una mezcla de diastereoisómeros)



A {3–{[ter–butil(difenil)silil]oxi}–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (2,0 g, 3,0

mmol, una mezcla de diastereoisómeros de la Etapa A) etanol (82 mL) se añadió hidróxido de sodio 5,0 M en agua (9 mL, 50 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y etanol se eliminó al vacío. La mezcla en capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto, como una mezcla de diastereoisómeros, se usó sin ulterior purificación en la Etapa C. LCMS $(M+H)^+$: 424,2.

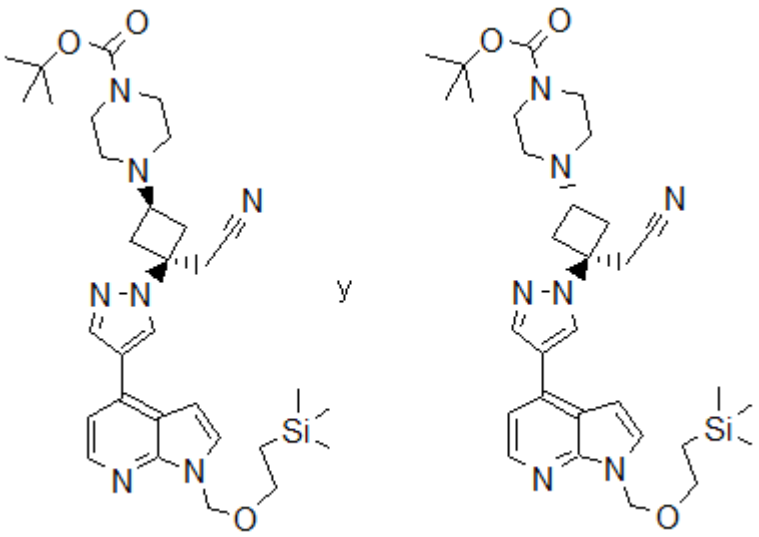
Etapa C. {3–oxo–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



A una solución de {3–hidroxi–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (1,3 g, 3,1 mmol, una mezcla de diastereoisómeros de la Etapa B) en cloruro de metileno (40 mL) se añadió peryodinano de Dess–Martin (1,63 g, 3,84 mmol). Después de agitar durante 1 hora y 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1 N, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente inicial del 0–30% de EtOAc/Hexanos, luego un gradiente rápido de hasta el 100% de EtOAc dio el producto (1,1 g, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* =

5,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), –0,07 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 422,2.

*Etapa D. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–*carboxilato de ter–butilo *y 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–*carboxilato de ter–butilo *(cada diastereómero aislado)*

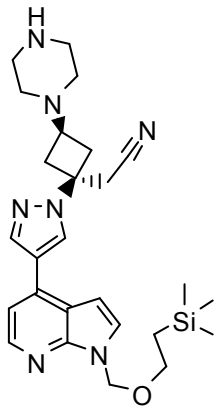


Dicloruro de zinc (0,210 g, 1,54 mmol) y cianoborhidruro de sodio (0,194 g, 3,08 mmol) se combinaron en metanol (6,5 mL) (de acuerdo con el procedimiento hallado en JOC 1985, 50, 1927–1932) y se agitó durante 2 horas. Después de generar la mezcla de reducción, se combinaron {3–oxo–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (1,10 g, 2,61 mmol, de la Etapa C) y piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (1,15 g, 6,17 mmol, Aldrich) en metanol (30 mL) para disolver, luego la solución reducida generada por combinación de dicloruro de zinc y cianoborhidruro de sodio se añadió. La reacción se

agitó durante la noche. Metanol se eliminó al vacío. La solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió y la solución se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio el producto (1,27 g, 82%) como una mezcla de diastereoisómeros: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,71 (s, 4H), 3,59 – 3,50 (m, 4H), 3,45 (m, 8H), 3,19 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,94 – 2,60 (m, 6H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 2,33 (m, 8H), 1,61 (s, 18H), 0,99 – 0,73 (m, 4H), –0,07 (d, *J* = 0,7 Hz, 18H).

HPLC quiral se usó para separar los isómeros cis y trans: columna CHIRALPAK IA, 30% de EtOH/Hexanos a 14 mL/min, ~75 mg/inyección, tiempo de retención del pico 1: 9,725 min; tiempo de retención del pico 2: 12,804 min.

Etapa E. {cis–3–Piperazin–1–il–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato

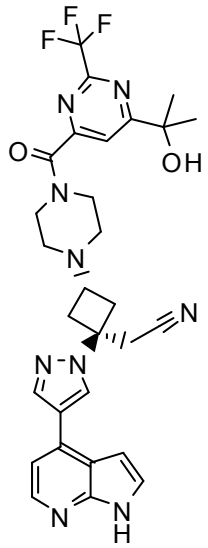
de ter–butilo (0,7 g, 1 mmol, pico 1 de la Etapa D) se disolvió en 1,4–dioxano (14 mL) y el cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (10 mL, 40 mmol) se añadió. Después de agitar durante 72 horas, el agua (10 mL) se añadió y la mezcla heterogénea se volvió una solución y la reacción luego procedió. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar y el dioxano se eliminó al vacío. La mezcla en capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4x) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. (0,56 g, 93%). LCMS $(M+H)^+$: 492,1.

Etapa F. {cis–3–(4–{[6–(1–Hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Ácido 6–(1–Hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico (0,0125 g, 0,0501 mmol, Ejemplo 58, Etapa B) se disolvió en N,N–dimetilformamida (1 mL) y a ello se añadió {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, de la Etapa E, proviniendo del Pico 1 de la Etapa D), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (26,57 mg, 0,06008 mmol) y trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y salmuera y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo otras dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se agitó con TFA:DCM 1:1 durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con etilendiamina (1,5 mL) en metanol (5 mL) durante la noche. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $MeCN/H_2O$ con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener la base libre (5 mg, 20%), ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,37 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* =

5,1 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,2, 7,7 Hz, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,57 – 2,50 (m, 2H), 2,50 – 2,41 (m, 2H), 1,62 (s, 6H).
^{19}F RMN (282 MHz, cdcl$_3$) δ –70,71 (s); LCMS (M+H)$^+$: 594,1.

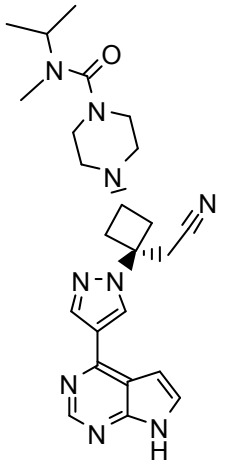
Ejemplo 78. {trans–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó en la manera del Ejemplo 77, partiendo con el Pico 2 de la Etapa D para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 20%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,76 – 3,51 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,98 (tt, *J* = 6,5, 6,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,39 (m, 6H), 1,62 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, cdcl$_3$) δ –70,71 (s); LCMS (M+H)$^+$: 594,1.

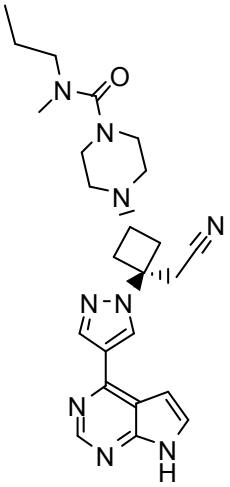
Ejemplo 79. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropil–N–metilpiperazin–1–

carboxamida



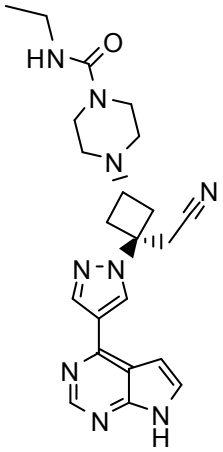
A N–metil–2–propanamina (13,4 µL, 0,183 mmol, Aldrich), en acetonitrilo (0,5 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,193 mL, 0,365 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,0318 mL, 0,183 mmol). Después de agitar durante 1 hora, solventes y el exceso de reactivos se eliminó al vacío. El residuo se reconstituyó en 1:1 MeCN:DCM y se añadió N,N–diisopropiletilamina (0,0318 mL, 0,183 mmol), seguido de bi{trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (12,8 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,06 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,90 (hept, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 4H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (tt, *J* = 7,2, 7,3 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,42 – 2,21 (m, 6H), 1,04 (d, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 462,3.

Ejemplo 80. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metil–N–propilpiperazin–1–carboxamida



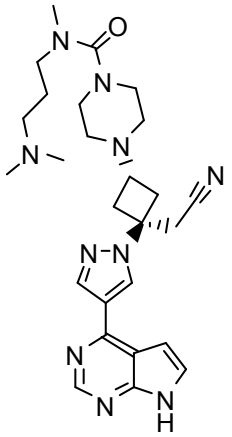
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 79, usando N–metil–n–propilamina (18,7 µL, 0,183 mmol, Acros) para obtener el producto en forma de la base libre (13 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,10 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,06 – 2,92 (m, 4H), 2,78 (tt, *J* = 7,5, 7,8 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,40 – 2,18 (m, 6H), 1,54 – 1,38 (m, 2H), 0,79 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 462,3.

Ejemplo 81. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–etilpiperazin–1–carboxamida



{trans–3–Piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (30,0 mg, 0,0609 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) se disolvió en acetonitrilo (0,40 mL) y se añadió isocianato de etano (8,6 mg, 0,12 mmol, Aldrich). Después de agitar durante 1 hora, solvente y el exceso de reactivo se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (16,7 mg, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,06 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,47 (t, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 4H), 3,08 – 2,93 (m, 4H), 2,76 (tt, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 4H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 434,1.

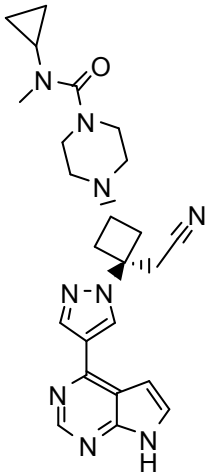
Ejemplo 82. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[3–(dimetilamino)propil]–N–metilpiperazin–1–carboxamida



A N,N,N'–trimetilpropan–1,3–diamina (0,0212 g, 0,183 mmol, Alfa Aesar) en acetonitrilo (0,5 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,193 mL, 0,365 mmol). Después de agitar durante 1 hora, solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN:DCM y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y N,N–diisopropiletilamina (64 µL, 0,36 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (10,3 mg, 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,14 – 2,93 (m, 8H), 2,77 (tt, *J* = 7,4, 7,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,40 – 2,23 (m, 6H), 2,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,58 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 505,2.

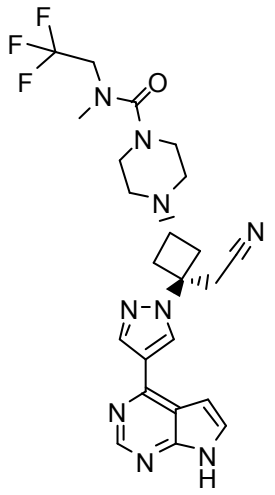
Ejemplo 83. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropil–N–metilpiperazin–1–

carboxamida



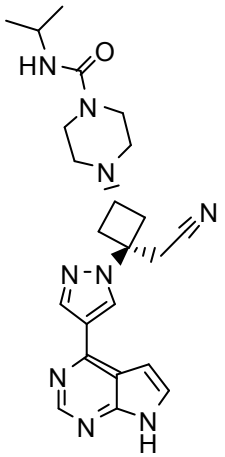
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 79, usando clorhidrato de N–metilciclopropanamina (0,0196 g, 0,183 mmol, Accela ChemBio, Inc.) para obtener el producto en forma de la base libre (21,8 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 11,98 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,26 – 3,17 (m, 4H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,78 (tt, *J* = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (tt, *J* = 6,9, 3,7 Hz, 1H), 2,39 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 4H), 0,63 (td, *J* = 6,9, 4,9 Hz, 2H), 0,50 – 0,44 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 460,3.

Ejemplo 84. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metil–N–(2,2,2–trifluoroetil)piperazin–1–carboxamida



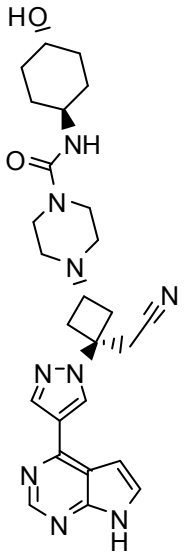
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 79, usando clorhidrato de 2,2,2–trifluoro–N–metiletanamina (0,0273 g, 0,183 mmol, Matrix Scientific) para obtener el producto en forma de la base libre (11,5 mg, 38%). ^{1}H RMN (376 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 4H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (tt, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –70,04 (t, *J* = 9,7 Hz); LCMS $(M+H)^+$: 502,2.

Ejemplo 85. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropilpiperazin–1–carboxamida



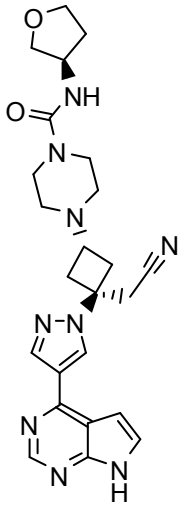
A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió N,N–diisopropiletilamina (26 µL, 0,15 mmol) seguido de 2–isocianatopropano (7 µL, 0,07 mmol, Aldrich) y la reacción se agitó durante dos horas. TFA (1 mL) se añadió y la reacción se agitó durante 1 hora, luego se evaporó. El residuo se redisolvió en metanol (1,8 mL) y la etilendiamina (0,2 mL) se añadió. Después de agitar durante 30 minutos, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), el eluyente se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (9 mg, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 448,1.

Ejemplo 86. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(trans–4–hidroxiciclohexil)piperazin–1–carboxamida



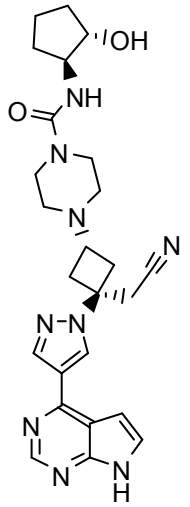
A un vial con resina Phoxime® (0,19 g, Aldrich) se añadió trans–4–aminociclohexanol (56 mg, 0,49 mmol, Aldrich) en cloruro de metileno (2,5 mL). La reacción se agitó durante la noche. La resina se recogió por filtración y se lavó con DCM, luego con MeOH. La resina recolectada se retornó a un vial de reacción y se hinchó con 1,2–Dicloroetano (2 mL). {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,040 g, 0,081 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) como una solución en cloruro de metileno (1 mL) se añadió, seguido de Tolueno (5 mL). Los viales se sellaron y se calentaron hasta 80 ^{o}C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la resina se eliminó por filtración y se lavó con DCM y MeOH y el filtrado se evaporó. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, se evaporó, luego se agitó con etilendiamina (0,2 mL) en metanol (1,5 mL) hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), el eluyente se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 4H), 1,98 – 1,80 (m, 4H), 1,40 – 1,20 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 504,4.

Ejemplo 87. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(3R)–tetrahidrofuran–3–il]piperazin–1–carboxamida



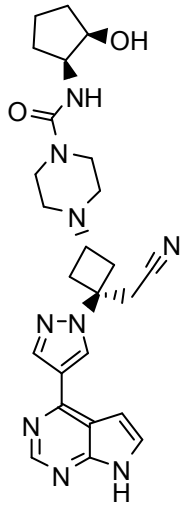
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 86, partiendo con 4–metilbencensulfonato de (3R)–tetrahidrofuran–3–amina (0,13 g, 0,49 mmol, Fluka), que se agitó con trietilamina (0,068 mL, 0,49 mmol) en DCM (2,5 mL) antes de añadir la mezcla resultante a la resina de Phoxyme®. Se purificó para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,34 – 4,17 (m, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 2H), 3,76 (td, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 4H), 2,18 (dq, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 1H), 1,92 – 1,72 (m, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 476,2.

Ejemplo 88. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(2–hidroxiciclopentil)piperazin–1–carboxamida (racémica)



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 87 usando una mezcla de clorhidrato de trans–2–aminociclopentanol (67 mg, 0,49 mmol, racémico) y trietilamina (0,068 mL, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (2,5 mL). El producto racémico se obtuvo como la base libre (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 4H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,25 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 490,4.

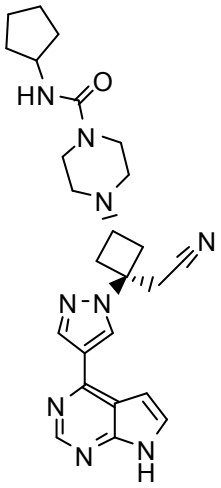
Ejemplo 89. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S,2R)–2–hidroxiciclopentil]piperazin–1–carboxamida (enantiómero individual producido)



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en acetonitrilo (1 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,042 mL, 0,079 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,021 mL, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 hora, solvente y el exceso de reactivos se eliminaron al vacío. El residuo se redisolvió en cloruro de metileno (0,2 mL) y clorhidrato de (1R,2S)–2–aminociclopentanol (0,025 g, 0,18 mmol, Fluka) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,2 mmol) se añadieron. Después de 45 minutos, se añadió más clorhidrato de (1R,2S)–2–aminociclopentanol (0,025 g, 0,18 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,2 mmol). TFA (0,2 mL) se añadió, la reacción se agitó durante 3 horas y luego el solvente se retiró. La desprotección se completó agitando con exceso de etilendiamina en metanol y el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (13 mg, 44%).

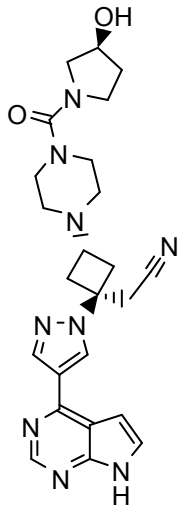
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,07 (td, *J* = 4,5, 2,0 Hz, 1H), 3,86 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,91 (tt, *J* = 6,7, 6,8 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 1,96 – 1,71 (m, 3H), 1,71 – 1,48 (m, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 490,1.

Ejemplo 90. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopentilpiperazin–1–carboxamida



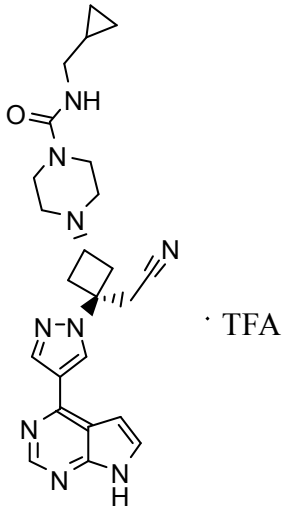
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 85, usando isocianatociclopentano (8,2 uL, 0,073 mmol, Aldrich) y omitiendo DIPEA, para obtener el producto como la base libre (13 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,3, 7,6 Hz, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 4H), 1,99 – 1,76 (m, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,48 – 1,27 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 474,1.

Ejemplo 91. {trans–3–(4–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



(3S)–Pirrolidin–3–ol (0,011 g, 0,12 mmol, Aldrich) se disolvió en cloruro de metileno (0,2 mL) y acetonitrilo (1 mL) y fosfeno 1,89 M en tolueno (0,097 mL, 0,18 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (0,021 mL, 0,12 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de evaporación del solvente y exceso de reactivo. N,N–Diisopropiletilamina (0,062 mL, 0,35 mmol) se añadió otra vez seguido de acetonitrilo (0,5 mL) y una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió. La reacción se agitó durante la noche. TFA (1 mL) se añadió y la reacción se agitó durante 1 hora. Los solventes se evaporaron y se reemplazaron con metanol (1,8 mL) y etilendiamina (0,2 mL). Después de agitar durante 30 minutos, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (3 mg, 10%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 3,70 – 3,50 (m, 2H), 3,45 – 3,15 (m, 8H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,93 (tt, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 2,56 – 2,32 (m, 6H), 2,04 – 1,68 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 476,1.

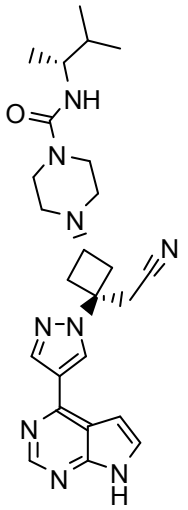
Ejemplo 92. Sal de trifluoroacetato de 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carboxamida



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,021 g, 0,043 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en acetonitrilo (1 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,042 mL, 0,079 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,021 mL, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 hora, el exceso de reactivos y el solvente se eliminaron al vacío. El producto se reconstituyó en cloruro de metileno (0,2 mL) y clorhidrato de 1–ciclopropilmetanamina (80 mg, 0,74 mmol, Aldrich) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,46 mmol). La reacción se agitó durante la noche y luego se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en DCM y se añadió TFA (1:1). Después de 1 hora, estos solventes se evaporaron y se reemplazaron con etilendiamina (0,2 mL) en metanol. Una vez completa la desprotección, el producto se purificó por dos corridas sucesivas de HPLC–MS preparativa (primero: C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH; seguido de C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA) para obtener el producto como la sal de trifluoroacetato (6 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s,

1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,93 (tt, *J* = 8,8, 9,1 Hz, 1H), 3,73 (br m, 4H), 3,51 – 3,36 (m, 4H), 3,21 (br m, 4H), 3,07 – 2,90 (m, 4H), 0,98 (dddd, *J* = 14,9, 8,1, 7,2, 3,7 Hz, 1H), 0,45 (ddd, 2H), 0,18 (dt, *J* = 6,0, 4,5 Hz, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 460,2.

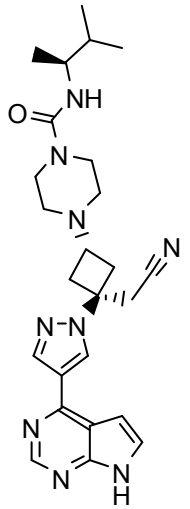
Ejemplo 93. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 92, usando (2R)–3–metilbutan–2–amina (0,05 g, 0,6 mmol, Aldrich) y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (7 mg, 30%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,3, 7,5 Hz, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 4H), 1,66 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 476,3.

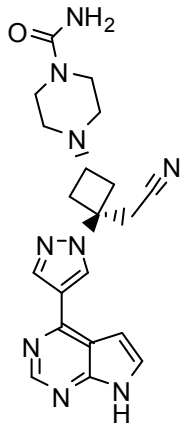
Ejemplo 94. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–

carboxamida



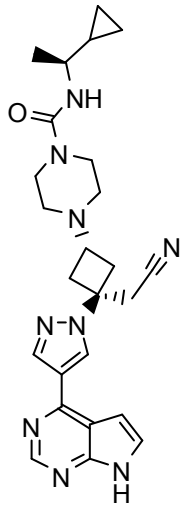
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 92, usando (2S)–3–metilbutan–2–amina (0,05 g, 0,6 mmol, Alfa Aesar) y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (7 mg, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,58 (tt, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 4H), 1,67 (dq, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 476,4.

Ejemplo 95. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxamida



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto cuando sigue el procedimiento del Ejemplo 92 usando (1R)–1–ciclopropiletanamina (0,05 mL, 0,5 mmol, Alfa Aesar). El sustituyente de ciclopropiletilo era inestable a la etapa de TFA de la desprotección. El subproducto se aisló en forma pura por medio de HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) (7 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,0, 7,1 Hz, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 406,1.

Ejemplo 96. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–ciclopropiletil]piperazin–1–carboxamida

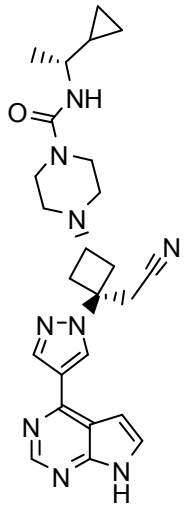


A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,100 g, 0,203 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). Después de agitar durante 1 hora, los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 mL) y se añadió etilendiamina (0,5 mL) y la agitación se continuó hasta determinar completa la desprotección por LCMS. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (0,030 g, 41%; M+H=363,2). A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,015 g, 0,041 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y cloruro de metileno (2 mL), se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,022 mL, 0,041 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,0072 mL, 0,041 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (1S)–1–ciclopropiletanamina (0,023 mL, 0,24 mmol, Alfa Aesar). El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (8 mg, 40%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,92 (tt, *J* = 7,1, 7,4 Hz, 1H), 2,54 –

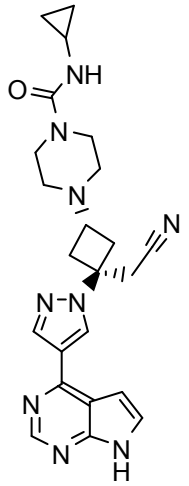
2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (tdd, *J* = 8,3, 4,9, 3,4 Hz, 1H), 0,51 – 0,43 (m, 1H), 0,43 – 0,35 (m, 1H), 0,28 (ddd, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 0,15 (ddd, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 474,2.

Ejemplo 97. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–ciclopropiletil]piperazin–1–carboxamida



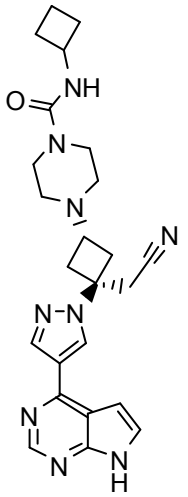
Siguió el procedimiento del Ejemplo 96, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,010 g, 0,027 mmol, preparado tal como se describe en ese Ejemplo) y (1R)–1–ciclopropiletanamina (0,010 mL, 0,11 mmol, Alfa Aesar). El producto se obtuvo como la base libre (5 mg, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,21 – 3,01 (m, 3H), 2,99 – 2,81 (m, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,03 – 0,65 (m, 1H), 0,59 – 0,33 (m, 2H), 0,34 – 0,22 (m, 1H), 0,22 – 0,09 (m, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 474,2.

Ejemplo 98. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropilpiperazin–1–carboxamida



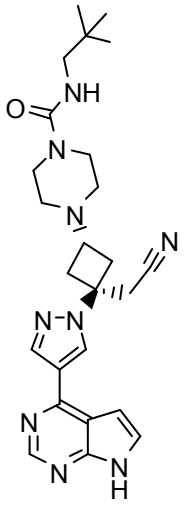
A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en acetonitrilo (1 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,032 mL, 0,061 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,011 mL, 0,061 mmol). Una vez completa la formación del cloruro de carbamoílo, se añadió ciclopropilamina (0,010 g, 0,18 mmol, TCI) y la reacción se agitó hasta parecer completa por análisis de LCMS. El solvente luego se evaporó. El producto se desprotegió agitando en 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, luego etilendiamina (0,2 mL) en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (5 mg, 20%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,0, 7,3 Hz, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 3H), 2,43 – 2,31 (m, 4H), 0,69 – 0,60 (m, 2H), 0,48 – 0,39 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 446,1.

Ejemplo 99. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclobutilpiperazin–1–carboxamida



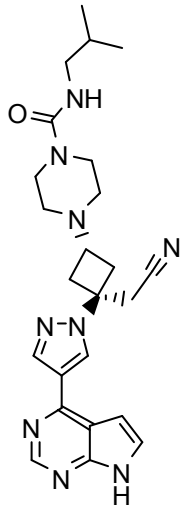
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 98, usando ciclobutanamina (0,013 g, 0,18 mmol, Aldrich) para obtener el producto como la base libre (5 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,0, 7,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,47 – 2,30 (m, 4H), 2,23 (dtt, *J* = 8,7, 7,3, 2,8 Hz, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,72 – 1,57 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 460,1.

Ejemplo 100. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(2,2–dimetilpropil)piperazin–1–carboxamida



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en acetonitrilo (1 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,035 mL, 0,067 mmol) seguido de N,N–diisopropiletilamina (0,011 mL, 0,061 mmol). Una vez completa la formación de cloruro de carbamoílo, se añadió neopentilamina (0,016 g, 0,18 mmol, TCI) se añadió. Una vez completa la formación de urea, se evaporaron los solventes. El producto crudo luego se agitó con 1:1 TFA en DCM durante 1 hora, se evaporó y se agitó con etilendiamina (0,2 mL) en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener la base libre (6 mg, 20%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,2, 7,3 Hz, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 4H), 0,86 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 476,3.

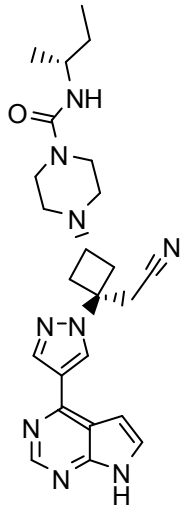
Ejemplo 101. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isobutilpiperazin–1–carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 100, using{trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,020 g, 0,040 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b), fosfeno 1,89 M en tolueno (0,030 mL, 0,057 mmol), N,N–diisopropiletilamina (0,0078 mL, 0,045 mmol) y 2–metil–1–propanamina (9 mg, 0,12 mmol, Aldrich). La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (5 mg, 30%).

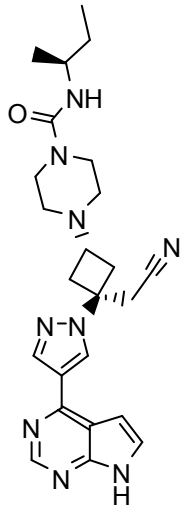
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,91 (tt, *J* = 7,1, 7,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 1,75 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 462,1.

Ejemplo 102. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida



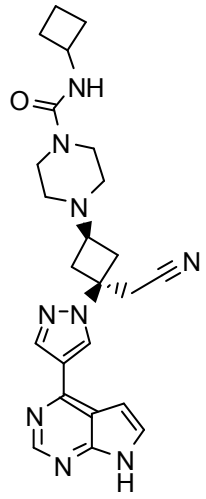
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 101 usando (2R)–butan–2–amina (9 mg, 0,12 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (7 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,67 (h, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,12 – 3,01 (m, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 2H), 2,43 – 2,34 (m, 4H), 1,53 – 1,38 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 462,2.

Ejemplo 103. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 101 usando (2S)–butan–2–amina (9 mg, 0,12 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (7 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,68 (hept, *J* = 6,6, 6,2 Hz, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,1, 7,2 Hz, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 4H), 1,54 – 1,36 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 462,2.

Ejemplo 104. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclobutilpiperazin–1–carboxamida

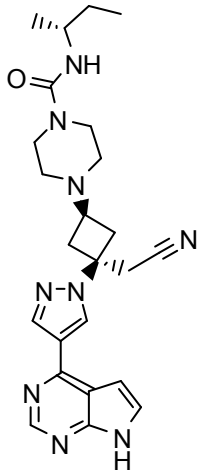


A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,040 g, 0,081 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) en cloruro de metileno (2,0 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,0472 mL, 0,0893 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ciclobutanamina (0,029 g, 0,40 mmol, Aldrich). Cuando la reacción pareció completa por LCMS, TFA se añadió (1 mL) y se agitó durante 1 hora. Los solventes luego se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH y etilendiamina (0,2 mL) se añadió. Una vez completa la desprotección, la reacción se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH. El eluyente con producto se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,7, 7,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 2H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 4H), 2,28 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 2H).

LCMS $(M+H)^+$: 460,3.

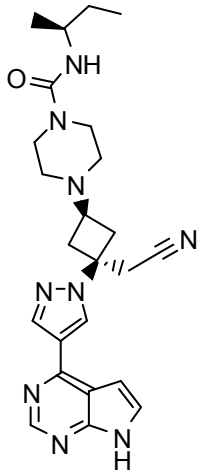
Ejemplo 105. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 104, usando (2R)–butan–2–amina (30. mg, 0,40 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,67 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,95 (tt, *J* = 7,6, 7,7Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 9,9, 6,9, 2,9 Hz, 2H), 2,69 (ddd, *J* = 10,7, 8,0, 2,3 Hz, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 1,56 – 1,34 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 462,3.

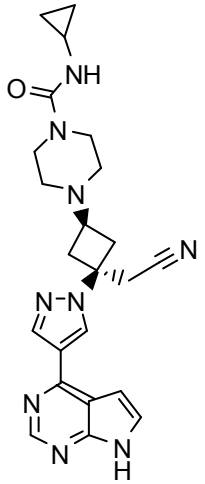
Ejemplo 106. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 104, usando (2S)–butan–2–amina (30. mg, 0,40 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 30%).

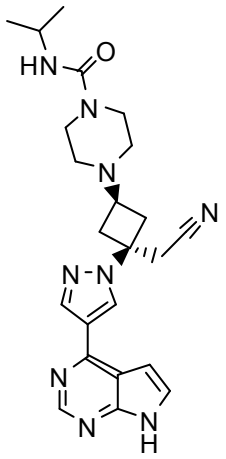
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,67 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,95 (tt, *J* = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 9,8, 7,1, 2,6 Hz, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 4H), 1,54 – 1,36 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 462,2.

Ejemplo 107. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropilpiperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 104, usando ciclopropilamina (23 mg, 0,40 mmol, TCI) para obtener el producto en forma de la base libre (0,005 g, 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,93 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 9,7, 7,0, 2,5 Hz, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,52 (tt, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 4H), 0,64 (td, *J* = 6,9, 4,9 Hz, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 446,1.

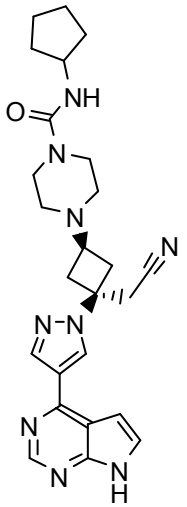
Ejemplo 108. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropilpiperazin–1–carboxamida



A una solución de {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,040 g, 0,081 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió 2–isocianatopropano (16 µL, 0,16 mmol, Aldrich) y la reacción se agitó durante 2 horas. Metanol se añadió y luego los solventes se eliminaron al vacío. El producto crudo se desprotegió agitando en 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con etilendiamina (0,2 mL) en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH). El eluyente con el producto se congeló y se liofilizó para obtener la base libre (0,009 g,

20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,87 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 9,6, 7,0, 2,4 Hz, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 448,2.

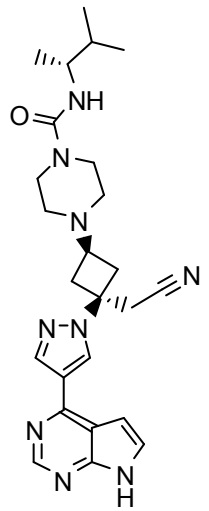
Ejemplo 109. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopentilpiperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 108, usando isocianatociclopentano (18 µL, 0,16 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (7 mg, 18%).

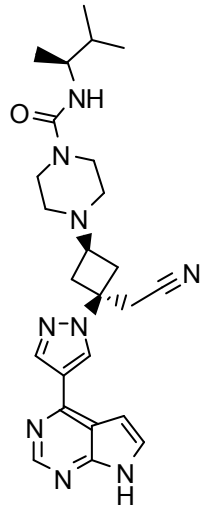
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,99 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 9,6, 7,0, 2,6 Hz, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,54 – 2,20 (m, 4H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 474,2.

Ejemplo 110. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 104, usando (2R)–3–metilbutan–2–amina (0,045 mL, 0,40 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,96 (tt, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 9,9, 7,0, 2,8 Hz, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 4H), 1,67 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 476,2.

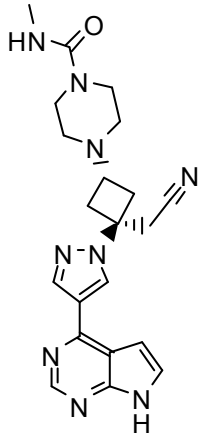
Ejemplo 111. 4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 104, usando (2S)–3–metilbutan–2–amina (0,035 g, 0,40 mmol, Alfa Aesar) para obtener el producto en forma de la base libre (5 mg, 10%).

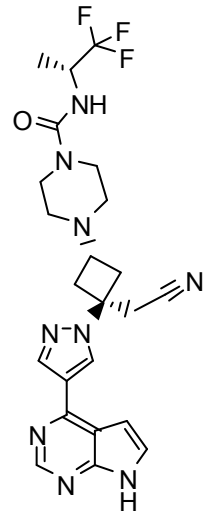
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,96 (tt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 4H), 1,66 (dq, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 476,2.

Ejemplo 112. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metilpiperazin–1–carboxamida



Siguió el procedimiento del Ejemplo 108, usando {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) e isocianato de metilo (3,98 µL, 0,0670 mmol, Supelco) para obtener el producto como la base libre (0,02 g, 80%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (tt, *J* = 6,3, 6,7 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 2H), 2,43 – 2,33 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 420,1.

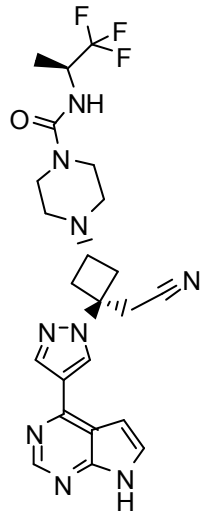
Ejemplo 113. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–2,2,2–trifluoro–1–metiletil]piperazin–1–carboxamida



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,040 g, 0,081 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en cloruro de metileno (1,0 mL) se añadió fosfeno 1,89 M en tolueno (0,0472 mL, 0,0893 mmol) y esto se agitó durante 15 minutos. Durante este tiempo, una mezcla de clorhidrato de (2R)–1,1,1–trifluoropropan–2–amina (0,024 g, 0,16 mmol, Synquest) y N,N–diisopropiletilamina (0,028 mL, 0,16 mmol) en

cloruro de metileno (1,0 mL) se preparó que luego se añadió a la mezcla de material de reacción y fosgeno. El vial de reacción se selló y se calentó a una temperatura de 50 ^{o}C durante una hora, luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Metanol se añadió y luego los solventes se evaporaron hasta sequedad con una corriente de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en MeCN y NaOH 1 N, se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH). El eluyente con el producto se evaporó. El producto se desprotegió agitando con 4 mL de TFA:DCM (1:1) durante 2 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol. Etilendiamina (0,2 mL) se añadió. Después de 1 hora, el producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto en forma de la base libre (1,2 mg, 3%). LCMS $(M+H)^+$: 502,1.

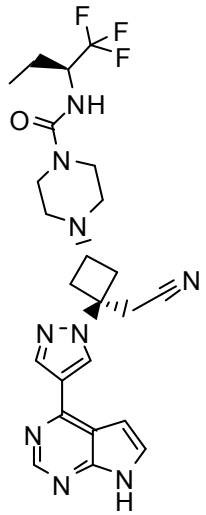
Ejemplo 114. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–2,2,2–trifluoro–1–metiletil]piperazin–1–carboxamida



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 113, usando clorhidrato de (2S)–1,1,1–trifluoropropan–2–amina (0,024 g, 0,16

mmol, Synquest) para obtener el producto en forma de la base libre (1,9 mg, 5%). LCMS $(M+H)^+$: 502,0.

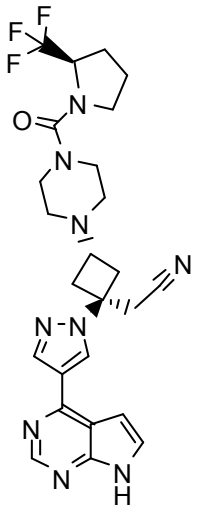
Ejemplo 115. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–(trifluorometil)propil]piperazin–1–carboxamida



A una solución de (2S)–1,1,1–trifluorobutan–2–amina (0,050 g, 0,39 mmol, Oakwood) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió piridina (32 µL, 0,39 mmol) y cloroformato de p–nitrofenilo (0,087 g, 0,43 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en 1,4–dioxano (1 mL) y {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,060 g, 0,12 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) y N,N–diisopropiletilamina (42 µL, 0,24 mmol) luego se añadieron. La mezcla se calentó hasta 60 ^oC durante 1 hora, luego enfriado hasta temperatura ambiente. El dioxano se eliminó al vacío. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, luego con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera

completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH). El eluyente se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (0,01 g, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,11 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,09 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 4H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,78 (tt, *J* = 7,2, 7,3 Hz, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 4H), 1,76 – 1,48 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –75,22 (d, *J* = 8,3 Hz); LCMS $(M+H)^+$: 516,3.

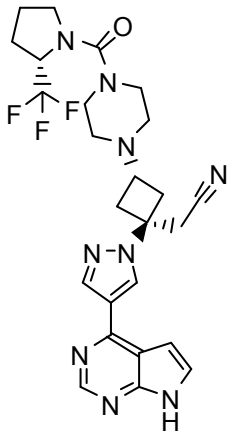
Ejemplo 116. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



Una solución de (2R)–2–(trifluorometil)pirrolidina (0,013 g, 0,091 mmol, Aldrich) y N,N–carbonildiimidazol (0,015 g, 0,091 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL) y tetrahidrofurano (0,1 mL) se agitó durante la noche. Una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en Tetrahidrofurano (0,2 mL) luego se añadió. La agitación se continuó durante 96 horas a temperatura

ambiente. La reacción luego se calentó hasta 70 °C en un vial sellado durante la noche, luego hasta 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se desprotegió agitando con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, seguido de evaporación y agitación con 0,2 mL de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH). El eluyente se congeló y se liofilizó para obtener el producto en forma de la base libre (2 mg, 6%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 5,07 – 4,67 (m, 1H), 3,65 – 1,74 (m, 21H); LCMS $(M+H)^+$: 528,4.

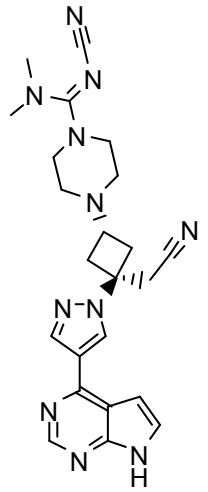
Ejemplo 117. [trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



El compuesto del título se preparó tal como se describe para el Ejemplo 116, usando (2S)–2–(trifluorometil)pirrolidina (0,013 g, 0,091 mmol, Aldrich) para obtener el producto en forma de free base (3 mg, 9%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 3,64 – 3,45 (m, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,12 – 2,83 (m, 3H), 2,61 – 2,23 (m, 6H), 2,24 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,74 (m,

1H); LCMS $(M+H)^+$: 528,4.

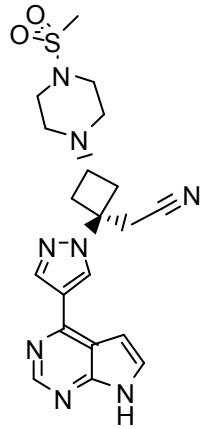
Ejemplo 118. N'–ciano–4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–carboximidamida



To {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,025 g, 0,051 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió difenilcianocarbonimidato (0,0121 g, 0,0507 mmol, Aldrich). Después de agitar durante la noche, 2,0 M dimetilamina en THF (0,5 mL, 1 mmol, Aldrich) se añadió y la reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, el solvente otra vez se evaporó y el residuo se agitó con NH_4OH en metanol durante la noche. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de $MeCN/H_2O$ con 0,15% de NH_4OH) y resultó como la base libre (2 mg, 9%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,99–2,91 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 458,1.

Ejemplo 119. {trans–3–[4–(metilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–

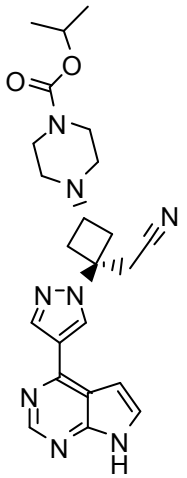
pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto durante la Etapa E del Ejemplo 47, debido a la impureza resultante de la formación incompleta de amida en la etapa previa (Etapa D). El subproducto se aisló usando HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) en la cantidad de 3 mg.

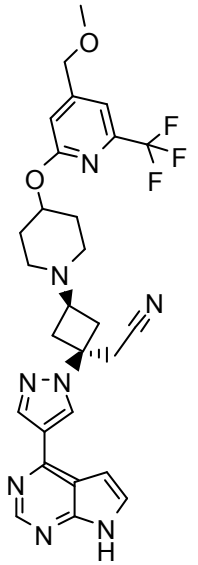
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,96 (tt, *J* = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 441,0.

Ejemplo 120. 4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato de isopropilo



A una solución de {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,040 g, 0,081 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b) en cloruro de metileno (1 mL) se añadió trietilamina (0,023 mL, 0,16 mmol) seguido de 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (0,097 mL, 0,097 mmol, Aldrich). La reacción se agitó durante 2 horas. Metanol se añadió a la reacción, luego el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1 hora, luego con exceso de etilendiamina en metanol hasta que la desprotección estuviera completa. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener 0,01 g (30%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (hept, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 4H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 449,2.

Ejemplo 121. {cis–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)



Etapa A. [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol

Tetrahidroborato de sodio (74 mg, 2,0 mmol) se añadió a una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinato de etilo (0,50 g, 2,0 mmol, Anichem) en etanol (17 mL) a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a 0 ^{o}C durante una hora, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de hielo y se neutralizó por adición gota a gota de 4,0 mL de HCl 1 N. El pH luego se ajustó a 7 por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. La reacción luego se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–40% de EtOAc en Hexanos dio el producto como un aceite (0,33 g, 79%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^{+}$: 212,1.

Etapa B. 2–cloro–4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridina

A una solución de [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol (130 mg, 0,614 mmol, de la Etapa A) y yoduro de metilo (42 µL, 0,68 mmol) en N,N–dimetilformamida (0,65 mL, 8,4 mmol) se añadió carbonato de potasio (250 mg, 1,8 mmol). La mezcla se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Más yoduro de metilo (42 µL, 0,68 mmol) se añadió. La mezcla se agitó otra vez durante 24 horas, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua (3x), seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–20% de EtOAc en Hexanos, dio el producto en forma de un aceite incoloro (56 mg, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,48 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,45 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 226,1.

*Etapa C. 4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1–*

carboxilato de ter–butilo

Al hidruro de sodio (18 mg, 0,45 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (0,50 mL) se añadió de 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (91 mg, 0,45 mmol, Aldrich). La mezcla se agitó durante 45 minutos, seguido de la adición de 2–cloro–4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridina (51 mg, 0,23 mmol, de la Etapa B) en tetrahidrofurano (0,30 mL). El vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de EtOAc en hexanos dio el producto como un aceite (42 mg, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,26 (tt, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,73 (dq, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (ddd, *J* = 13,6, 8,3, 3,7 Hz, 2H), 1,98 (ddq, *J* = 10,3, 6,9, 3,5 Hz, 2H), 1,73 (ddt, *J* = 16,0, 7,5, 3,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,88 (s); LCMS $(M–tBu+H)^+$: 335,1.

Etapa D. 4–(Metoximetil)–2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridina

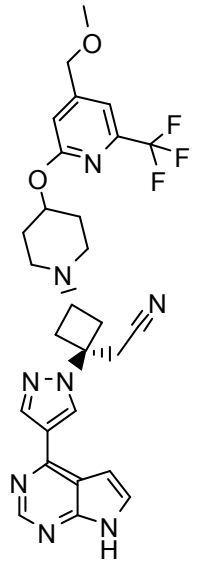
A una solución de 4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (40 mg, 0,10 mmol, de la Etapa C) en cloruro de metileno (1,0 mL) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM y esta solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua (2x), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto que se usó sin ulterior purificación (30 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,19 (tt, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –68,89 (s); LCMS $(M+H)^+$: 291,1.

Etapa E. {cis–3–(4–{[4–(Metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero individual)

Cianoborhidruro de sodio (7,8 mg, 0,12 mmol) y dicloruro de zinc (8,4 mg, 0,062 mmol) se precombinaron en metanol (0,5 mL) y se agitó durante 2 horas, de acuerdo con el procedimiento hallado en JOC 1985, 50, 1927–1932. Según esto, {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (58 mg, 0,12 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) y 4–(metoximetil)–2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridina (30 mg, 0,10 mmol, de la Etapa D) en metanol (0,9 mL, 20 mmol) se agitó para disolver y luego la solución reducida generada a partir del dicloruro de zinc y el cianoborhidruro de sodio se añadió. La reacción se agitó durante la noche. La purificación por HPLC–MS preparativa (Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, eluyendo con un gradiente del 53,8% al 71,8% MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH durante 12 min a 60 mL/min) dio dos isómeros protegidos con SEM: Pico 1, primer pico eluido (LCMS $(M+H)^+$: 697,4), 13,6 mg; Pico 2, segundo pico eluido (LCMS $(M+H)^+$: 697,4), 13,9 mg. Pico 1 se desprotegió agitando con 1:1 TFA/DCM durante una hora, eliminación de solventes, luego agitación en 1,0 mL de MeOH con 0,10 mL de etilendiamina hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto cis como la base libre (6,7 mg, 11%). Pico 1: cis, ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,67 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 3,7, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 5,17–5,10 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,4, 7,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 4H), 2,66 (br m, 2H), 2,28 (br m, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –69,01 (s); LCMS $(M+H)^+$: 567,2.

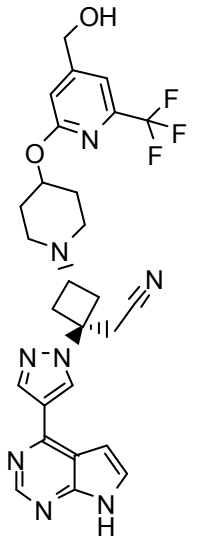
Ejemplo 122. {trans–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–

il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero individual)



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 121, Etapa E usando Pico 2 a partir de la separación de los intermediarios protegidos con SEM en esa etapa, para obtener el producto en forma de la base libre (7,2 mg, 12%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 3,7, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 5,17–5,10 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,94 (tt, *J* = 6,8, 6,9 Hz, 1H), 2,66 (br m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 2H), 2,27 (br m, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –68,93 (s); LCMS $(M+H)^+$: 567,2.

Ejemplo 123. {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)



Etapa A. 4–({[ter–Butil(difenil)silil]oxi}metil)–2–cloro–6–(trifluorometil)piridina

A una solución de [2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]metanol (142 mg, 0,671 mmol, Ejemplo 121, Etapa A) en cloruro de metileno (1,0 mL) a 0 °C se añadió 1H–imidazol (55 mg, 0,80 mmol) seguido de ter–Butilclorodifenilsilano (190 µL, 0,74 mmol) y 4–dimetilaminopiridina (4 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–4% de EtOAc en hexanos dio el producto como a sólido blanco (0,20 g, 66%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 – 7,58 (m, 4H), 7,55 – 7,34 (m, 8H), 4,77 (s, 2H), 1,12 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,49 (s); LCMS $(M+H)^+$: 450,1.

*Etapa B. 4–{[4–({[ter–butil(difenil)silil]oxi}metil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A hidruro de sodio (36 mg, 0,89 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (1,0 mL) se añadió 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,18 g, 0,89 mmol, Aldrich). Después de agitar durante 45 minutos, 4–({[ter–butil(difenil)silil]oxi}metil)–2–cloro–6–(trifluorometil)piridina (0,20 g, 0,44

mmol, de la Etapa A) en tetrahidrofurano (0,60 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó y se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–5% de EtOAc en hexanos dio el producto como un aceite (0,19 g, 52%). LCMS $(M–tBu+H)^+$: 559,2

Etapa C. 4–({[ter–Butil(difenil)silil]oxi}metil)–2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridina

A una solución de 4–{[4–({[ter–butil(difenil)silil]oxi}metil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,19 g, 0,23 mmol, de la Etapa B) en 1,4–dioxano (2,0 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. El cloruro de hidrógeno adicional 4,0 M se añadió en dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol) y se continuó agitando durante dos horas. La mezcla se diluyó con agua, bicarbonato de sodio saturado se usó para ajustar el pH entre 7 y 8 y luego el producto se extrajo con dos porciones de DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–15% de MeOH en DCM dio el producto como un aceite (62 mg, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 – 7,62 (m, 4H), 7,48 – 7,34 (m, 6H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,17 (tt, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,13 (dt, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 2H), 2,78 (ddd, *J* = 12,7, 9,7, 3,0 Hz, 2H), 2,07 (dq, *J* = 12,2, 4,1 Hz, 2H), 1,67 (dtd, *J* = 13,0, 9,4, 3,9 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 515,2.

Etapa D. {3–(4–{[4–({[ter–Butil(difenil)silil]oxi}metil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (una mezcla de isómeros cis y trans)

Cianoborhidruro de sodio (8,8 mg, 0,14 mmol) y dicloruro de zinc (9,5 mg, 0,070 mmol) se combinaron en metanol (0,56 mL, 14 mmol) y se agitó durante 2 horas para generar la solución reducida mencionada en JOC 1985, 50, 1927–1932. Posteriormente, {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (66 mg, 0,14 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) y 4–({[ter–butil(difenil)silil]oxi}metil)–2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridina (60 mg, 0,12 mmol, de la Etapa C) se combinaron en Metanol (2,0 mL) para disolver, luego lo anterior generado se añadió mezcla de reducción. La reacción se agitó durante la noche. 0,3 eq de la mezcla de $NaCNBH_3/ZnCl_2$ preagitada se añadió. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–80% de EtOAc en hexanos dio el producto como una mezcla de isómeros cis y trans (43 mg, 40%). LCMS $(M+2H)^{2+}$: 461,4.

Etapa E. {cis–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (cada diastereómero aislado)

A {3–(4–{[4–({[ter–butil(difenil)silil]oxi}metil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,35 g, 0,38 mmol, una mezcla de isómeros cis y trans de la Etapa D) en etanol (10 mL, 180 mmol) se añadió hidróxido de sodio 5,0 M en agua (1,5 mL, 7,6 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se dividió en DCM y salmuera. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de DCM.

Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH en DCM dio una mezcla de isómeros (0,22 g, 76%). Los isómeros se separaron por HPLC quiral (columna Phenomenex Lux–Cellulose 2, eluyendo con 45% de EtOH en hexanos a 18 mL/min, ~44 mg/inyección). Tiempo de retención del pico 1: 6,0 min, tiempo de retención del pico 2: 10,2 min.

Pico 1, isómero trans, 83 mg: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,15 (br m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,67 (br m, 2H), 2,48 (br m, 2H), 2,25 (br m, 2H), 2,07 (br m, 2H), 1,84 (br m, 2H), 0,98 – 0,84 (m, 2H), –0,05 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 683,4.

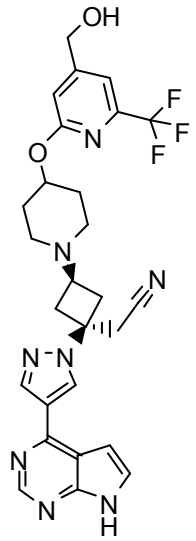
Pico 2, isómero cis, 78 mg: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,20 – 5,06 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,64 – 3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,90 (tt, *J* = 7,4, 7,8 Hz, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 4H), 2,28 (br m, 2H), 2,04 (br m, 2H), 1,81 (br m, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,01 – 0,81 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 683,3.

Etapa F. {trans–3–(4–{[4–(Hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

{trans–3–(4–{[4–(Hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (30. mg, 0,044 mmol, Pico 1 de la Eetapa E) se disolvió en cloruro de metileno (3,0 mL) y ácido trifluoroacético (3,0 mL, 39 mmol) se añadió. Después de agitar durante 1,5 horas, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en 1,0 mL metanol y se añadieron 0,10 mL de etilendiamina. Una vez completa la

desprotección tal como se determinó por LCMS, purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (18 mg, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 3,6, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,00 (tt, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 2,65 (br m, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 2,17 (br m, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,69 (br m, *J* = 11,1 Hz, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,39 (s); LCMS $(M+H)^+$: 553,2.

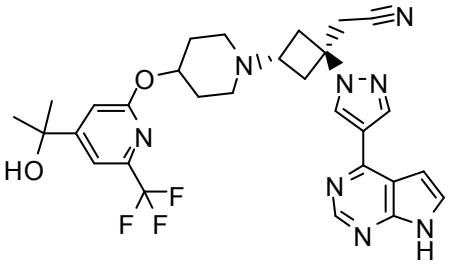
Ejemplo 124. {cis–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)



Siguió el procedimiento del Ejemplo 123, Etapa F usando Pico 2 del Ejemplo 123, Etapa E para obtener el producto en forma de la base libre. LCMS $(M+H)^+$: 553,2.

Ejemplo 125. {trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–

d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)



Etapa A. 2–[2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol

A una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinato de etilo (0,200 g, 0,789 mmol, Anichem) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0 °C se añadió 3,0 M bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,66 mL, 2,0 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se neutralizó por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Se usó sin ulterior purificación en la Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 1,59 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,30 (s); LCMS $(M+H)^+$: 240,1.

Etapa B. 2–[2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol

4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,95 g, 4,7 mmol, Aldrich) se añadió a hidruro de sodio (0,19 g, 4,7 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (7 mL, 80 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se añadió tetrahidrofurano adicional (5 mL), seguido de 2–[2–cloro–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol (0,189 g, 0,789 mmol, de la Etapa A) como una solución en tetrahidrofurano (7 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 4 horas, se elevó luego hasta 65 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sulfato, se decantaron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC–MS preparativa (C18

eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA). Producto intermediario protegido con Boc: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,29 – 5,21 (m, 1H), 3,71 (ddd, *J* = 13,7, 6,9, 3,8 Hz, 2H), 3,30 (ddd, *J* = 13,1, 8,3, 3,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –68,72 (s).

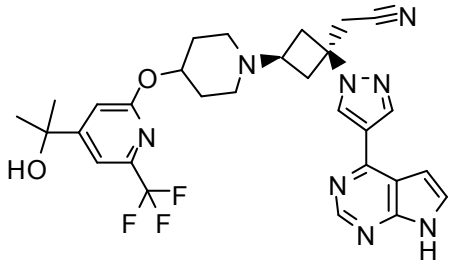
Una porción de este producto (87 mg) se desprotegió con Boc por agitación en 1,4–dioxano (5 mL) con 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 mL, 8 mmol) durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en suficiente solución saturada de bicarbonato de sodio para alcanzar la mezcla. El producto luego se extrajo con cuatro porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. LCMS $(M+H)^+$: 305,1.

Etapa C. {trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)

Al dicloruro de zinc (0,017 g, 0,13 mmol) en metanol (1 mL, 20 mmol) se añadió cianoborhidruro de sodio (0,0161 g, 0,256 mmol). Esta solución se agitó durante 2 horas y se menciona como Solución A. A continuación, 2–[2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)piridin–4–il]propan–2–ol (0,078 g, 0,26 mmol, de la Etapa B) y {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,108 g, 0,256 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) se combinaron en metanol (2 mL) para formar la solución B. Después de algunos minutos, la solución A se añadió a la solución B y la reacción se agitó durante 40 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–10% de MeOH/DCM dio productos protegidos con SEM

como una mezcla de isómeros cis y trans. HPLC quiral se usó para separar los isómeros (Phenomenex Lux–Cellulose 2; 30% de EtOH/Hx, 22 mL/min, ~22 mg/iny). El tiempo de retención del primero isómero para eluir (Pico 1): 6,65 min; tiempo de retención del segundo isómero para eluir (Pico 2): 11,45 min. Pico 1 se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 1,5 horas, se evaporaron los solventes, luego el residuo se agitó con 0,7 mL de etilendiamina en metanol durante 2 horas. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), seguido de liofilización dio el producto como la base libre. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 3,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,16 (ddd, *J* = 11,2, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,94 (tt, *J* = 6,8, 7,0 Hz, 1H), 2,67 (br m, 2H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,26 (br m, 2H), 2,08 (br m, 2H), 1,85 (br m, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,56 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,72 (s); LCMS $(M+H)^+$: 581,3.

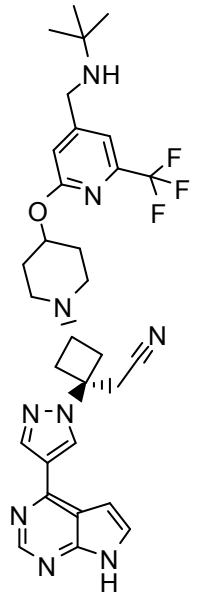
Ejemplo 126. {cis–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (isómero aislado individual)



El compuesto del título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 125, Etapa C, usando el Pico 2 de la corrida de HPLC quiral en esa etapa. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,15 (ddd, *J* = 11,4, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,92 (tt, *J* =

7,5, 7,5 Hz, 1H), 2,84 – 2,58 (m, 6H), 2,30 (br m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,74 (m, 2H), 1,56 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,72 (s); LCMS $(M+H)^+$: 581,3.

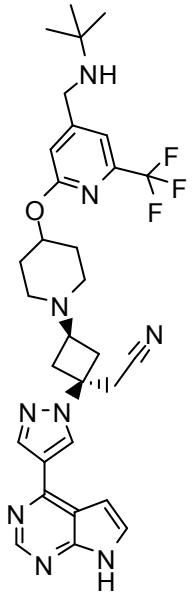
Ejemplo 127. {trans–3–(4–{[4–[(ter–butilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



N,N–Diisopropiletilamina (7,6 µL, 0,044 mmol) y anhídrido metansulfónico (5,4 mg, 0,031 mmol, Aldrich) se añadieron a una solución de {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,022 mmol, Pico 1 del Ejemplo 123, Etapa E) en cloruro de metileno (0,30 mL). Después de agitar durante una hora, solvente se eliminó al vacío y se añadieron tetrahidrofurano (0,20 mL) y ter–butilamina (34 µL, 0,33 mmol, Aldrich). La mezcla se selló en un vial y se calentó hasta 50 ^{o}C durante 2 horas. El solvente y el exceso de amina se eliminaron al vacío. El residuo se agitó en una mezcla 1:1 de TFA/DCM durante una hora, los solventes se evaporaron y el residuo se agitó en Metanol (1 mL) con etilendiamina (0,1 mL) hasta que la

desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH), seguido de liofilización dio el producto como la base libre (5,5 mg, 41%). ^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,63 (br m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,20 – 1,90 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,05 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –67,26 (s); LCMS $(M+H)^+$: 608,4.

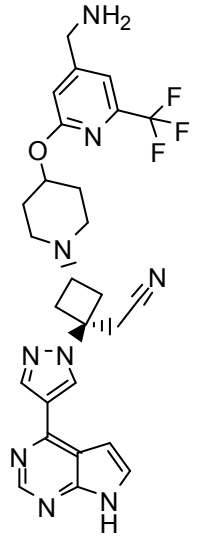
Ejemplo 128. **{cis–3–(4–{[4–[(ter–butilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, usando {cis–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (15 mg, 0,022 mmol, Pico 2 del Ejemplo 123, Etapa E) para obtener el producto como la base libre (6,3 mg, 47%). ^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H),

8,68 (s, 1H), 8,40 – 8,38 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,93 (tt, *J* = 7,4, 7,7 Hz, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 4H), 2,25 – 1,89 (m, 6H), 1,77 – 1,52 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ –67,25 (s); LCMS $(M+H)^+$: 608,4.

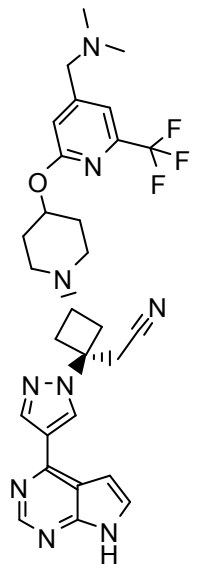
Ejemplo 129. {trans–3–(4–{[4–(aminometil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 127, usando 7,0 M de amoníaco en metanol (0,16 mL, 1,1 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente durante la noche (7,7 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,06 – 4,92 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,2, 7,4 Hz, 1H), 2,65 (br m, *J* = 14,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,29 (m, 2H), 2,16 (br m, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,77 – 1,52 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,26 (s); LCMS $(M+H)^+$: 551,8.

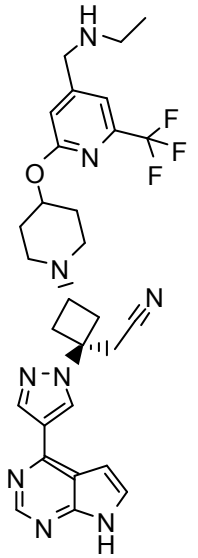
Ejemplo 130. {trans–3–(4–{[4–[(dimetilamino)metil]–6–

(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



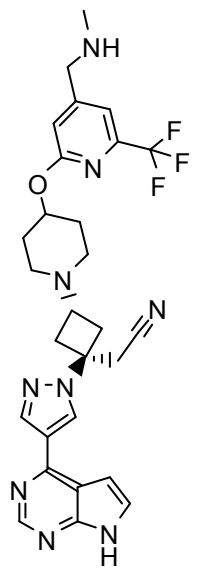
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 127, usando 2,0 M Dimetilamina en THF (0,11 mL, 0,22 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente durante 2 horas (8,3 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,65 (br m, 2H), 2,42 – 2,21 (m, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 8H), 2,00 (br m, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,35 (s); LCMS $(M+H)^+$: 580,3.

Ejemplo 131. {trans–3–(4–{[4–[(etilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



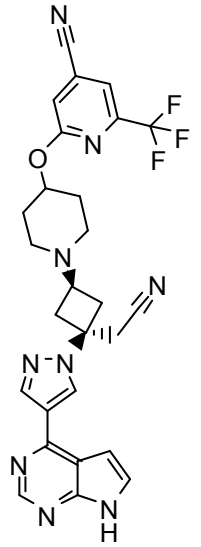
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, usando etilamina (0,124 mL, 2,20 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente durante la noche (6,2 mg, 49%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,99 (tt, *J* = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,5 Hz, 1H), 2,65 (br m, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 2H), 2,17 (br m, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,00 (br m, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,29 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 580,3.

Ejemplo 132. {trans–3–(4–{[4–[(metilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, usando 33% en peso metilamina en etanol (69 mg, 0,73 mmol) a temperatura ambiente durante la noche (4,7 mg, 57%). ^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,05 – 4,95 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,3, 7,5 Hz, 1H), 2,64 (br m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 2,01 (br m, 3H), 1,80 – 1,54 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, dmso) δ – 67,30 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 566,3.

Ejemplo 133. 2–[(1–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo (isómero individual)



Etapa A. 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo

2–cloro–4–yodo–6–(trifluorometil)piridina (0,50 g, 1,5 mmol, preparada de acuerdo con el método descrito en *European Journal of Organic Chemistry*, (18) 3793–3798; 2004) y cianuro de cobre (0,52 g, 5,8 mmol) se mezclaron en N–metilpirrolidinona (2 mL). El vial de reacción se selló y se calentó en el microondas hasta 120 ^{o}C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se filtró. La capa orgánica se lavó con agua (3x), seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–15% de EtOAc en hexanos dio el producto en forma de un aceite incoloro (0,24 g, 64%).

*Etapa B. 4–{[4–(aminocarbonil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,37 g, 1,8 mmol, Aldrich) se añadió a hidruro de sodio (74 mg, 1,8 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (2,1 mL). Después de agitar durante 45 minutos, se introdujo 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo (0,24 g, 0,93 mmol, de la Etapa A) en tetrahidrofurano (1,3 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos

combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–40% de EtOAc en hexanos dio el producto (0,20 g, 44%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,30 (tt, *J* = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,62 (m, 4H), 3,33 (ddd, *J* = 13,5, 8,4, 3,7 Hz, 2H), 3,02 (ddd, *J* = 13,3, 9,8, 3,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,97 (s); LCMS $(M+Na)^+$: 412,0.

Etapa C. 2–(Piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)isonicotinamida

4–{[4–(aminocarbonil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,20 g, 0,41 mmol, de la Etapa B) se disolvió en 1,4–dioxano (3,0 mL, 38 mmol) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2,4 mL, 9,8 mmol). Después de 2,5 horas, la mezcla se trató con hidróxido de amonio para lograr pH 11 y se añadieron 15 mL de acetonitrilo. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener el producto (72 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,05 (tt, *J* = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 2,95 (dt, *J* = 12,6, 4,2 Hz, 2H), 2,57 (ddd, *J* = 12,7, 10,0, 2,9 Hz, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,49 (s); LCMS $(M+H)^+$: 290,1.

Etapa D. 2–[(1–{cis–3–(Cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinamida y 2–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinamida (cada diastereómero aislado)

Cianoborhidruro de sodio (21 mg, 0,34 mmol) y dicloruro de zinc (23

mg, 0,17 mmol) se combinaron en metanol (1,2 mL) y se agitó durante 2 horas. Por separado, {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,11 g, 0,27 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) y 2–(piperidin–4–iloxi)–6–(trifluorometil)isonicotinamida (70 mg, 0,24 mmol, de la Etapa C) se agitaron en metanol (3,4 mL) para disolver, luego la solución que combinaba $ZnCl_2$ y $NaCNBH_3$ se añadió. Después de agitar durante la noche, la mezcla se purificó por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener dos isómeros: Pico 1 (primer pico eluido) era el isómero cis (49 mg, 29%); pico 2 (segundo pico eluido) era el isómero trans (56 mg, 33%).

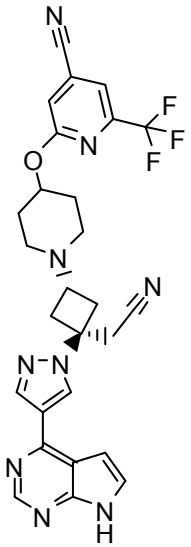
Pico 1, Cis: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,29 – 5,19 (m, 1H), 3,72 – 3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,06 – 2,49 (m, 7H), 2,48 – 2,22 (m, 2H), 2,24 – 2,01 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 1,08 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,97 (s); LCMS $(M+H)^+$: 696,1. Pico 2, Trans: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,19 (tt, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,93 (tt, *J* = 6,4, 7,0 Hz, 1H), 2,66 (br m, 2H), 2,57 – 2,41 (m, 2H), 2,27 (br m, 2H), 2,05 (br m, 2H), 1,93 – 1,76 (m, 2H), 1,01 – 0,77 (m, 2H), –0,06 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,97 (s); LCMS $(M+H)^+$: 696,1.

Etapa E. 2–[(1–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo

Trietilamina (16 µL, 0,11 mmol) seguido de anhídrido tricloroacético (16 µL, 0,086 mmol, Aldrich) se añadió a una solución de 2–[(1–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–

4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinamida (20. mg, 0,029 mmol, Pico 1 de la Etapa D) en cloruro de metileno (1,5 mL) a 0 °C. Después de 25 minutos, 1,5 mL de TFA se añadieron a la reacción. Después de agitar durante una hora, TFA y DCM se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en 1,0 mL metanol y 0,20 mL de etilendiamina se añadió. Después de completar la desprotección, HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) se usó para obtener el producto en forma de la base libre (13 mg, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,04 (tt, *J* = 7,5, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,75 – 2,55 (m, 6H), 2,19 (br m, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,77 (s); LCMS $(M+H)^+$: 548,0.

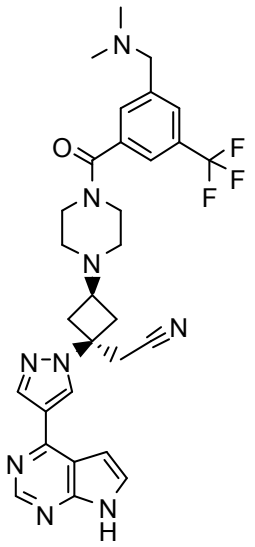
Ejemplo 134. 2–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo (isómero individual preparado)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 133, Etapa E, usando 2–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–

(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinamida (48 mg, 0,069 mmol, Pico 2 del Ejemplo 133, Etapa D) para obtener el producto en forma de la base libre (29 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,09 – 4,94 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,82 (tt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,66 (br m, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 2,15 (br m, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,03 (br m, 2H), 1,81 – 1,52 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,78 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 548,0.

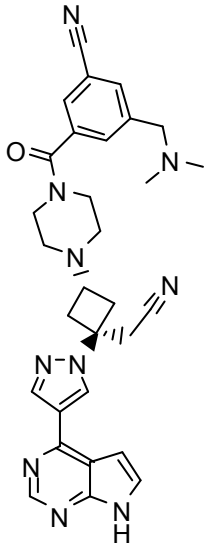
Ejemplo 135. {cis–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoato de litio (23,1 mg, 0,0913 mmol, documento US 2010/197924) se disolvió en tetrahidrofurano (0,67 mL), trietilamina (33,9 µL, 0,244 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (32,4 mg, 0,0852 mmol) se añadieron, la mezcla se agitó durante 15 minutos. {cis–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–

d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (30,0 mg, 0,0609 mmol, de la Etapa 9 del Ejemplo 1a) luego se añadió y la reacción se agitó durante dos horas. Acetato de etilo y agua se añadieron y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, se agitó durante 1 hora y se concentró otra vez. Metanol (1 mL) se añadió, seguido de 0,2 mL de etilendiamina. La reacción se agitó hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización dio el producto como la base libre (20 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,14 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,71 (br m, 1H), 7,62 (br m, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,59 (br m, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,64 (br m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,30 (br m, 2H), 2,95 (tt, *J* = 7,6, 7,7 Hz, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 4H), 2,40 (br m, 2H), 2,29 (br m, 2H), 2,15 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –61,46 (s); LCMS $(M+H)^+$: 592,3.

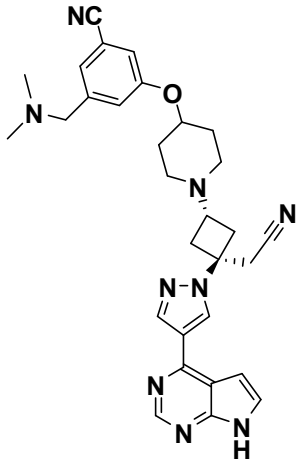
Ejemplo 136. 3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzoato de metilo (0,30 g, 1,1 mmol, del Ejemplo 43, Etapa A) se hidrolizó por agitación con hidróxido de litio monohidrato (0,555 g, 13,2 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y agua (6 mL) durante 3 horas. La mezcla se acidificó por la adición de 1 N HCl para lograr pH 10 y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) para obtener 0,26 g de producto (91%). Una porción del ácido 3–bromo–5–[(dimetilamino)metil]benzoico (31,4 mg, 0,122 mmol) obtenido por hidrólisis se disolvió en tetrahidrofurano (0,90 mL) y se añadieron trietilamina (45,3 µL, 0,325 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (43,2 mg, 0,114 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (40,0 mg, 0,0812 mmol, de la Etapa 1 del Ejemplo 1b). La reacción se agitó durante dos horas y la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, 0,1 N NaOH y NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en N,N–dimetilformamida (1,0 mL) y el cianuro de zinc (57 mg, 0,49 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno

a través de la mezcla durante 10 minutos. Luego se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol). La reacción se calentó hasta 120 ^{o}C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. Después de separar las capas, la capa orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se agitó en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante una hora, luego se concentró. Para completar la desprotección, el residuo se redisolvió en metanol (1 mL) y 0,2 mL de etilendiamina se añadió y se agitó hasta que la desprotección estuviera completa. La purificación por dos corridas sucesivas de HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo primero con método ácido, usando un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA, luego por medio de método básico: C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) seguido de liofilización, dio el producto como la base libre (14,1 mg, 31%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,65 (br m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,31 (br m, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 2H), 2,83 (tt, *J* = 7,2, 7,3 Hz, 1H), 2,44 – 2,21 (m, 6H), 2,14 (s, 6H); LCMS $(M+H)^+$: 549,2.

Ejemplo 137. 3–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



*Etapa 1. 4–[3–bromo–5–(metoxicarbonil)fenoxi]*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 5 usando 3–bromo–5–hidroxibenzoato de metilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H–100)^+$: 314,0, 316,0.

*Etapa 2. 4–[3–bromo–5–(hidroximetil)fenoxi]*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–[3–bromo–5–(metoxicarbonil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (520 mg, 1,2 mmol) en THF (10 mL) se añadió tetrahidroborato de litio (27,3 mg, 1,26 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó con 1 N HCl. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado. LCMS $(M+Na)^+$: 408,1, 410,1.

*Etapa 3. 4–(3–bromo–5–formilfenoxi)*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–[3–bromo–5–(hidroximetil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,47 g, 1,2 mmol) en DCM (20 mL) a 0 ºC se añadió peryodinano de Dess–Martin (0,67 g, 1,6 mmol). Después de agitar durante 2

horas, la solución de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se evaporó para dar el producto deseado tat se usó sin ulterior purificación.

*Etapa 4. 4–{3–bromo–5–[(E)–(hidroxiimino)metil]fenoxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A la solución de 4–(3–bromo–5–formilfenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (205 mg, 0,533 mmol) en etanol (1,9 mL) y agua (0,6 mL), clorhidrato de hidroxilamina (40,8 mg, 0,587 mmol) y acetato de sodio (61,3 mg, 0,747 mmol) se añadieron secuencialmente, luego la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. El solvente más orgánico se eliminó al vacío y la solución se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de sólido blanco. LCMS $(M+H)^+$: 399,1, 401,1.

*Etapa 5. 4–(3–bromo–5–cianofenoxi)*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–{3–bromo–5–[(E)–(hidroxiimino)metil]fenoxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (157 mg, 0,393 mmol) en piridina (1,2 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,12 mL, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de $CuSO_4$. La capa orgánica se lavó con $CuSO_4$ dos veces, 1 N HCl, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de sólido blanco. LCMS $(M+H)^+$: 381,1, 383,1.

*Etapa 6. 4–{3–ciano–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40,

Etapa 6 usando 4–(3–bromo–5–cianofenoxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 360,1.

Etapa 7. 3–[(Dimetilamino)metil]–5–(piperidin–4–iloxi)benzonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{3–ciano–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 260,1.

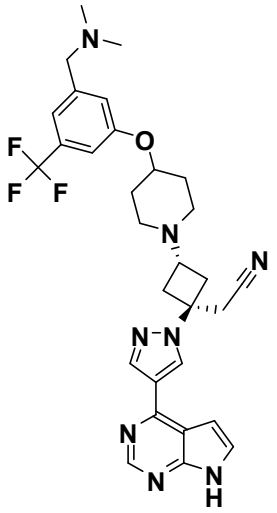
Etapa 8. 3–[(1–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo, 3–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando 3–[(dimetilamino)metil]–5–(piperidin–4–iloxi)benzonitrilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 666,3

Etapa 9. 3–[(1–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando 3–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 536,3.

Ejemplo 138. {trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa 1. 3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–5–(trifluorometil)benzoato de metilo

La mezcla de 3–bromo–5–(trifluorometil)benzoato de metilo (6,72g, 23,7 mmol), 4,4,5,5,4',4',5'5'–octameti–[2,2']bi[1,3,2]dioxaborolaílo] (6,63, 26,1 mmol), Pd (dppf) (0,58 g, 0,71 mmol) y acetato de potasio (7,0 g, 71 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó con N_2 y se calentó a 100 ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EtOAc. Los filtrados se concentraron y el residuo crudo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (7,2 g, 92%). LCMS $(M+H)^+$: 331,1.

Etapa 2. Ácido 3–Hidroxi–5–(trifluorometil)benzoico

Una mezcla de sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,43 g, 1,7 mmol), *o*–fenantrolina (0,62 g, 3,4 mmol), 3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–5–(trifluorometil)benzoato de metilo (5,70 g, 17,3 mmol) e hidróxido de potasio (3,42 g, 51,8 mmol) en agua (90 mL) se agitó a temperatura ambiente al aire durante la noche. La reacción se acidificó con 6 M HCl y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

once. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3. 3–hidroxi–5–(trifluorometil)benzoato de metilo

A una solución de ácido 3–hidroxi–5–(trifluorometil)benzoico (3,56 g, 17,3 mmol) en metanol (110 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (110 mL, 460 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de sólido blanco.

*Etapa 4. 4–[3–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometil)fenoxi]*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 5 usando 3–hidroxi–5–(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H–100)^+$: 304,0.

*Etapa 5. 4–[3–(hidroximetil)–5–(trifluorometil)fenoxi]*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 137, Etapa 2 (es una reducción de $LiBH_4$) usando 4–[3–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H–56)^+$: 320,0.

*Etapa 6. 4–[3–formil–5–(trifluorometil)fenoxi]*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 137, Etapa 3 usando 4–[3–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de

material de partida. LCMS $(M+H–56)^+$: 318,0.

*Etapa 7. 4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, Etapa 2 usando 4–[3–formil–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y dimetilamina en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 403,2.

Etapa 8. N,N–Dimetil–1–[3–(piperidin–4–iloxi)–5–(trifluorometil)fenil]metanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 303,1.

Etapa 9. {trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

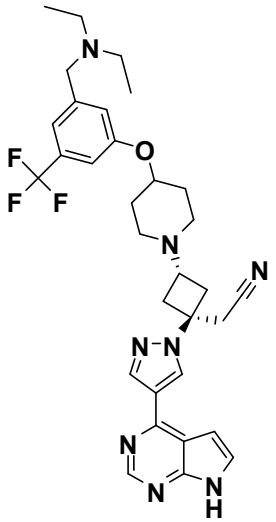
Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando *N,N*–dimetil–1–[3–(piperidin–4–iloxi)–5–(trifluorometil)fenil]metanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 709,3.

Etapa 10. {trans–3–{4–[3–[(Dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 579,2.

Ejemplo 139. {trans–3–{4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo *trifluoroacetato*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, Etapa 2 usando 4–[3–formil–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y dietilamina en forma de material de partidas. LCMS $(M+H–100)^+$: 331,2.

Etapa 2. N N–Etil–N–[3–(piperidin–4–iloxi)–5–(trifluorometil)bencil]etanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo trifluoroacetato en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 331,2.

Etapa 3. {cis–3–{4–[3–[(Dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–

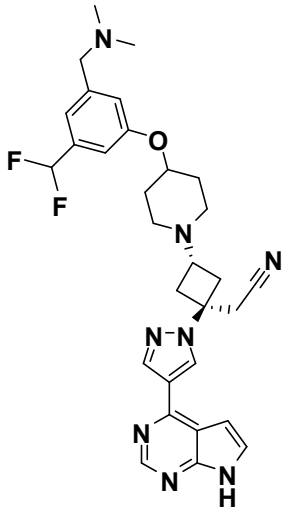
1–il}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–{4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando *N,N*–etil–N–[3–(piperidin–4–iloxi)–5–(trifluorometil)bencil]etanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 737,3

Etapa 4. {trans–3–{4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–{4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 607,3.

Ejemplo 140. {trans–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 6 usando 4–[3–bromo–5–(difluorometil)fenoxi]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H–100)^+$: 331,2.

Etapa 2. 1–[3–(Difluorometil)–5–(piperidin–4–iloxi)fenil]–N,N–dimetilmetanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 331,2.

Etapa 3. {cis–3–(4–{3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

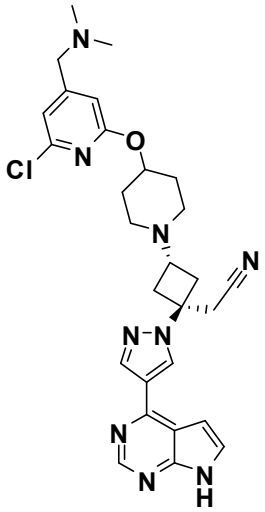
Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del

Ejemplo 40, Etapa 8 usando 1–[3–(difluorometil)–5–(piperidin–4–iloxi)fenil]–N,N–dimetilmetanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 691,3.

Etapa 4. {trans–3–(4–{3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 12,06 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,94 (m, 5H), 4,40 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,05 (m, 8H), 1,91 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); ; LCMS $(M+H)^+$: 561,3.

Ejemplo 141. {trans–3–[4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (44,2 mg, 0,219 mmol) en DMF (0,7 mL) se añadió hidruro de sodio (13,2 mg, 0,329 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, 1–(2,6–dicloropiridin–4–il)–*N,N*–dimetilmetanamina (45 mg, 0,22 mmol) se añadió al vial de reacción. La solución de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con metanol y se purificó con LCMS preparativa para dar el producto deseado. LCMS $(M+H)^+$: 370,1.

Etapa 2. 1–[2–cloro–6–(piperidin–4–iloxi)piridin–4–il]–N,N–dimetilmetanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 270,1.

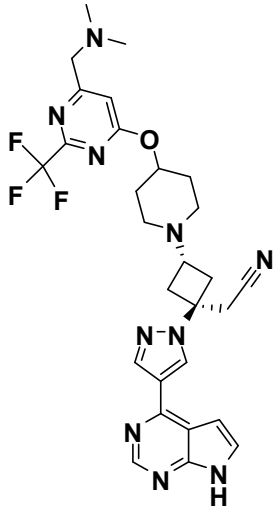
Etapa 3. {cis–3–[4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–[4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando 1–[2–cloro–6–(piperidin–4–iloxi)piridin–4–il]–N,N–dimetilmetanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 676,3

Etapa 4. {trans–3–(4–{3–(Difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–[4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): ẟ; LCMS $(M+H)^+$: 546,3.

Ejemplo 142. {trans–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–{[6–cloro–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

En un recipiente de reacción, 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,02 g, 10,0 mmol) y 4,6–dicloro–2–(trifluorometil)pirimidina (2,18 g, 10,0 mmol) se disolvieron en THF (19,7 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. El hidruro de sodio (0,603 g, 15,1 mmol) y luego la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 ºC y a 25 ºC durante otras 16 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto.

*Etapa 2. 4–{[2–(trifluorometil)–6–vinilpirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–{[6–cloro–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,742 g, 1,94 mmol) en DMF (8,7 mL) se añadió (2–etenil)tri–n–butilestaño (0,682 mL, 2,33 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (112 mg, 0,0972 mmol). La solución de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de KF. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de aceite marrón claro. LCMS $(M+H)^+$: 374,2.

*Etapa 3. 4–{[6–(1,2–dihidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–{[2–(trifluorometil)–6–vinilpirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (614 mg, 1,64 mmol) en metanol (7 mL) y alcohol ter–butílico (5,2 mL) se añadió N–óxido de *N*–metilmorfolina (212 mg, 1,81 mmol) y agua (5,2 mL). A esta solución luego se añadió tetróxido de osmio (20,9 mg, 0,0822 mmol). Después de agitar durante 3 horas, se añadió otro equivalente de N–óxido de *N*–metilmorfolina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado. LCMS $(M+H)^+$: 408,2.

*Etapa 4. 4–{[6–formil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–{[6–(1,2–dihidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (542 mg, 1,33 mmol) en THF (10. mL) y agua (6,0 mL) se añadió ácido acético (20. µL, 0,35 mmol) y peryodato de sodio (854 mg, 3,99 mmol) a –5 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se purificó con en columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de aceite incoloro. LCMS $(M+H)^+$: 376,1.

*Etapa 5. 4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, Etapa 2 usando 4–{[6–formil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y dimetilamina en forma de material de partidas. LCMS $(M+H–100)^+$: 405,2.

Etapa 6. N,N–Dimetil–1–[6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 305,1.

Etapa 7. {cis–3–(4–{[6–[(Dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–

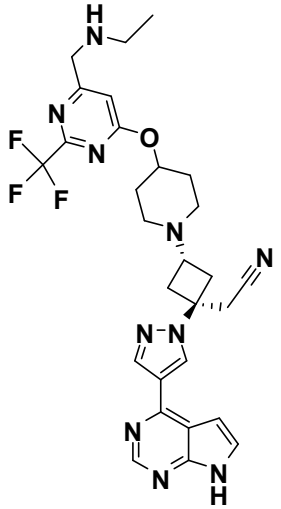
il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando *N,N*–dimetil–1–[6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 711,3

Etapa 8. {trans–3–(4–{[6–[(Dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 8H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 581,3.

Ejemplo 143. {trans–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1–carboxilato de ter–butilo*

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, Etapa 2 usando 4–{[6–formil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y etilamina en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 405,2.

Etapa 2. N–{[6–(Piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}etanamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 305,2.

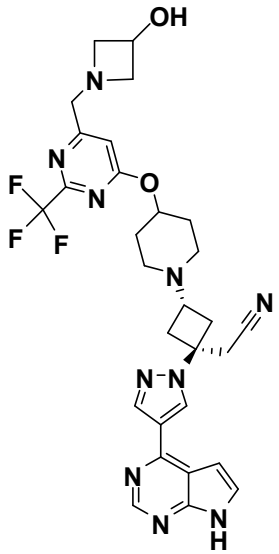
Etapa 3. {cis–3–(4–{[6–[(Etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando *N*–{[6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}etanamina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 711,3.

Etapa 4. {trans–3–(4–{[6–[(Etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 581,3.

Ejemplo 144. {trans–3–(4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, Etapa 2 usando 4–{[6–formil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y azetidin–3–ol en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 433,3.

Etapa 2. 1–{[6–(Piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}azetidin–3–ol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 333,1.

Etapa 3. {cis–3–(4–{[6–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

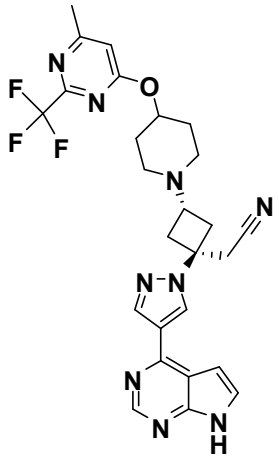
Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando 1–{[6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metil}azetidin–3–ol en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 739,3.

Etapa 4. {trans–3–(4–{[6–[(3–Hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–

(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 609,2.

Ejemplo 145. {trans–3–(4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa 1. 6–Metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4(3H)–ona

A una solución de 2,2,2–trifluoroetanimidamida (3,02 g, 22,9 mmol) y éster metílico del ácido 3–oxobutanoico (2,60 mL, 24,0 mmol) en metanol (25 mL) se añadió 25% en peso de metóxido de sodio (10,5 mL, 45,8 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y se diluyó con acetato de etilo y 5 M HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo once. Las soluciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de sólido blanco.

*Etapa 2. 4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del

Ejemplo 40, Etapa 5 usando 6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4(3H)–ona en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 362,2.

Etapa 3. Trifluoroacetato de 4–Metil–6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 333,1.

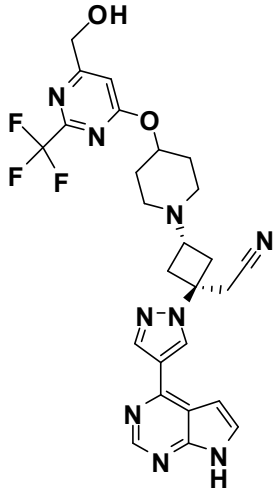
Etapa 4. {cis–3–(4–{[6–Metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando trifluoroacetato de 4–metil–6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 668,3.

Etapa 5. {trans–3–(4–{[6–Metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 538,2.

Ejemplo 146 {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



*Etapa 1. 4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 4–{[6–formil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (202 mg, 0,538 mmol) en metanol (2,0 mL) se añadió tetrahidroborato de sodio (20,4 mg, 0,538 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las soluciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó con en columna de gel de sílice para dar el producto deseado. LCMS $(M+H)^+$: 378,2.

Etapa 2. [6–(Piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metanol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 278,2.

Etapa 3. {cis–3–(4–{[6–(Hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–

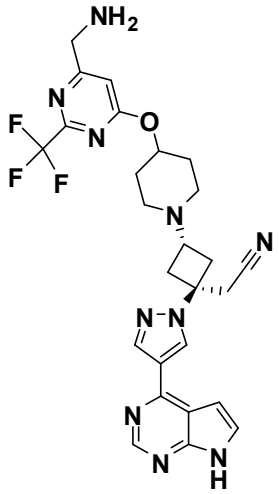
il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando [6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metanol en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 684,3.

Etapa 4. {trans–3–(4–{[6–(Hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 554,2.

Ejemplo 147 {trans–3–(4–{[6–(aminometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa 1. Metansulfonato de [6–[(1–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metilo

A una solución de {trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (98,5 mg, 0,144 mmol) en DCM (1,0 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (13,4 µL, 0,173 mmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (37,6 µL, 0,216 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. El crudo se usó en a continuación sin purificación. LCMS $(M+H)^+$: 762,2.

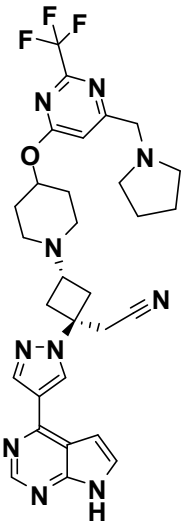
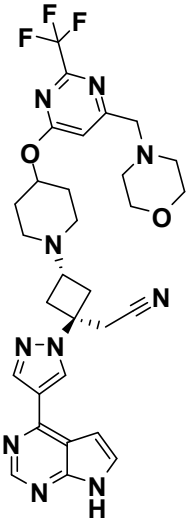
Etapa 2. {trans–3–(4–{[6–(Aminometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

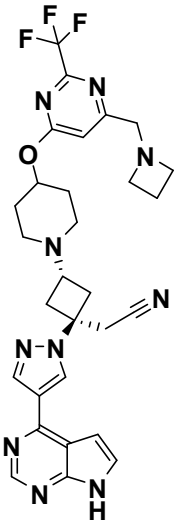
A un vial cargado con metansulfonato de 6–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]metilo (23 mg, 0,030 mmol) se añadió 7,0 M de amoníaco en metanol (0,6 mL, 4

mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se trató en las condiciones usadas en el Ejemplo 40, Etapa 9 para dar el producto deseado. LCMS $(M+H)^+$: 553,2.

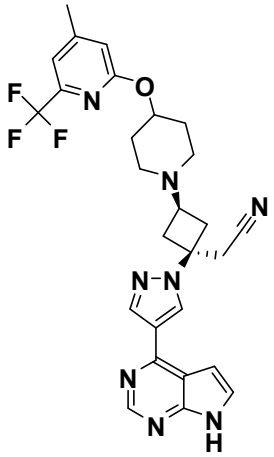
Ejemplos 148–150

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon por medio de procedimientos análogos a aquellos para producir el Ejemplo 147.

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
148		{trans–3–(4–{[6–(pirrolidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo	607,3
149		{trans–3–(4–{[6–(morfolin–4–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo	623,3

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
150		{cis–3–(4–{[6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo	593,3

Ejemplo 151. {trans–3–(4–{[4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Etapa 1. 4–Metil–6–(trifluorometil)–2H–piran–2–ona

A una solución de anhídrido trifluoroacético (10,63 g, 50,61 mmol) y cloruro de 3,3–dimetilacriloílo (5,0 g, 42 mmol) en cloroformo (85 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (12,91 mL, 92,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se lavó con agua (2x), bicarbonato de sodio saturado, agua y

salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2. 4–Metil–6–(trifluorometil)piridin–2(1H)–ona

A una solución de 4–metil–6–(trifluorometil)–2H–piran–2–ona cruda (28,8 g, 162 mmol) en ácido acético (330 mL) se añadió acetato de amonio (25,0 g, 324 mmol). La solución de reacción se calentó a 120 °C durante el fin de semana. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó con un taco de gel de sílice. El solvente se eliminó. El sólido se lavó con 10:1 hexanos/acetato de etilo para dar el producto deseado en forma de sólido blanco. LCMS $(M+H)^+$: 178,0.

*Etapa 3. 4–{[4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 5 usando 4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2(1H)–one en forma de material de partida. LCMS $(M+H–56)^+$: 305,1.

Etapa 4. 4–Metil–6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)piridina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 7 usando 4–{[4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 261,1.

Etapa 5. {cis–3–(4–{[4–Metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo, {trans–3–(4–{[4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–

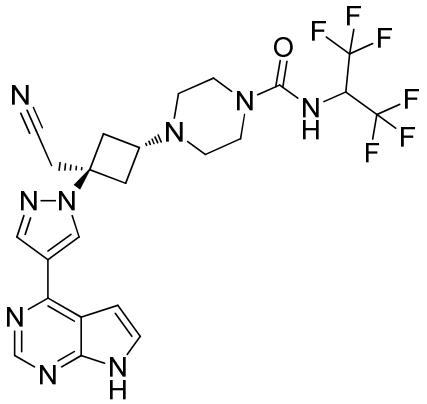
(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 8 usando 4–metil–6–(piperidin–4–iloxi)–2–(trifluorometil)piridina en forma de material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 667,3.

Etapa 6. {trans–3–(4–{[4–Metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 40, Etapa 9 usando {trans–3–(4–{[4–metil–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo en forma de material de partidas. LCMS $(M+H)^+$: 537,2.

Ejemplo 152. 4–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[2,2,2–trifluoro–1–(trifluorometil)etil]piperazin–1–carboxamida



Etapa 1. Cloruro de 3,3,3–Trifluoro–2–(trifluorometil)propanoílo

Ácido 3,3,3–Trifluoro–2–(trifluorometil)propanoico (4,63 g, 23,6 mmol) y pentacloruro de fósforo (5,21 g, 25,0 mmol) se agitaron durante 1 minuto, los sólidos se disolvieron en su mayoría. La mezcla se calentó a reflujo

durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El cloruro de ácido se aisló por destilación por fraccionamiento: temperatura del aceite: 100 –130 ºC; temperatura del vapor: 30–35 ºC. Se recolectaron 3,9 g de líquido incoloro (77% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,45 (m, 1H).

Etapa 2. 1,1,1,3,3,3–Hexafluoro–2–isocianatopropano

Azida sódica (5,0 g, 77 mmol) en agua (15 mL, 830 mmol) y 1,3–dimetil–benceno (10,0 mL, 81,8 mmol) a 0 °C se añadieron una solución de cloruro de 3,3,3–trifluoro–2–(trifluorometil)propanoílo (1,0 mL, 7,6 mmol) en 1,3–dimetil–benceno (5 mL, 40 mmol) durante 1 minuto. Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se secó para dar el intermediario de acilazida en xileno. La solución de azida se calentó a 70 °C durante 1 hora para dar el isocianato como una solución en xileno.

Etapa 3. 4–(3–(Cianometil)–3–(4–(7–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il)ciclobutil)–N–(1,1,1,3,3,3–hexafluoropropan–2–il)piperazin–1–carboxamida

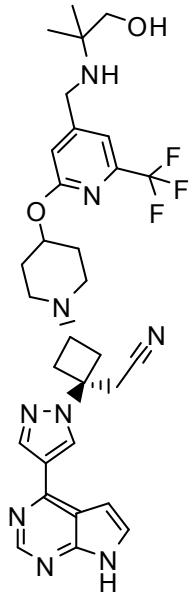
A una solución de {3–piperazin–1–il–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,10 g, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) se añadió. 0,21 M 1,1,1,3,3,3–hexafluoro–2–isocianatopropano en m–xileno (1,2 mL, 0,24 mmol) se añadió, seguido de N,N–diisopropiletilamina (71 µL, 0,41 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se evaporó rotativamente y acetato de etilo se añadió, se lavó con NH_4Cl sat. (x2), $NaHCO_3$ sat. y NaCl sat. Los extractos se secaron y el solvente se eliminó por evaporación rotativa para dar 164 mg de un aceite anaranjado. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna en 40 g gel de sílice usando un gradiente de 0–8% de MeOH/DCM, 0–0,8% de NH_4Cl. El producto

se recolectó como 82 mg de un vidrio (59% de rendimiento). LCMS (M+1): 586.

Etapa 4. 4–{trans–3–(Cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[2,2,2–trifluoro–1–(trifluorometil)etil]piperazin–1–carboxamida

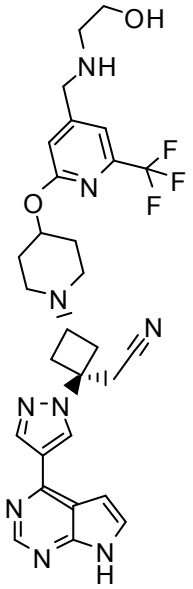
Una solución de 4–(3–(cianometil)–3–(4–(7–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il)ciclobutil)–N–(1,1,1,3,3,3–hexafluoropropan–2–il)piperazin–1–carboxamida en 3 mL de DCM y 3 mL de TFA se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó bi evaporación rotativa y el residuo se agitó en 3 mL de MeOH y 0,3 mL de etilendiamina for 0,5 hora. La reacción se purificó por LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH a 5 mL/min) para dar 43 mg de sólido blanco (64% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (Br, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,69 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 5H), 3,05 – 2,95 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). LCMS (M+1): 556.

Ejemplo 153. {trans–3–(4–{[4–{[(2–hidroxi–1,1–dimetiletil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



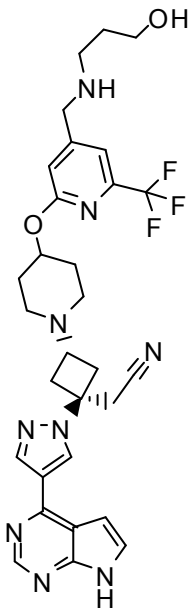
Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 127, usando {trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (25 mg, 0,037 mmol, Pico 1 del Ejemplo 123, Etapa E), N,N–diisopropiletilamina (13 µL, 0,073 mmol) y anhídrido metansulfónico (8,9 mg, 0,051 mmol) en cloruro de metileno (0,50 mL), seguido de 2–amino–2–metil–1–propanol (52 µL, 0,55 mmol, Fluka) en tetrahidrofurano (0,50 mL) a 50 ^{o}C durante 1 hora, seguido de desprotección (primero usando 1:1 TFA:DCM, seguido de evaporación y luego etilendiamina (0,4 mL) en metanol (2 mL)). La purificación en las condiciones del Ejemplo 127 dio el producto como la base libre (11 mg, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,04 – 4,91 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,70–2,57 (br m, 2H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,21–2,10 (br m, 2H), 2,06–1,95 (br m, 2H), 1,73–1,62 (br m, 2H), 0,95 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,25 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 624,3.

Ejemplo 154. {trans–3–(4–{[4–{[(2–hidroxietil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



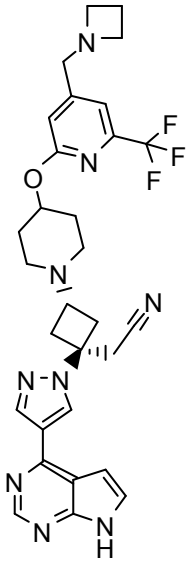
Este compuesto se preparó de acuerdo con el Ejemplo 153, usando etanolamina (33 µL, 0,55 mmol, Aldrich) en la etapa del desplazamiento (14 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,22 – 4,61 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,47 – 3,42 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,10 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,5 Hz, 1H), 2,72–2,56 (br m, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 2H), 2,41 – 2,23 (m, 2H), 2,22–2,08 (br m, 2H), 2,06–1,93 (br m, 2H), 1,75–1,60 (br m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,28 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 596,3.

Ejemplo 155. {trans–3–(4–{[4–{[(3–hidroxipropil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



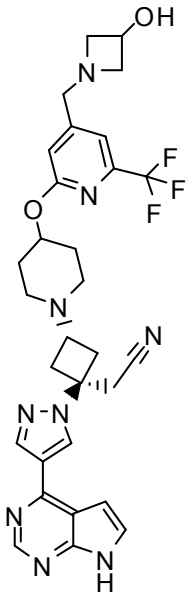
Siguió el procedimiento del Ejemplo 153, usando 3–amino–1–propanol (42 µL, 0,55 mmol, Aldrich) durante la noche a temperatura ambiente (13 mg, 58%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,13 – 4,67 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 4H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,51, 7,52 Hz, 1H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 2,52 – 2,47 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 2,23–2,08 (br m, 2H), 2,07–1,94 (br m, 2H), 1,80 – 1,61 (m, 2H), 1,56 (tt, *J* = 6,6, 6,7 Hz, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,28 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 610,1.

Ejemplo 156. {trans–3–(4–{[4–(azetidin–1–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



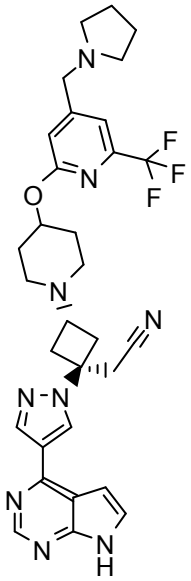
Siguió el procedimiento del Ejemplo 153, usando azetidina (37 µL, 0,55 mmol, Aldrich) durante la noche a temperatura ambiente (9 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,21 – 4,67 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,07 – 2,93 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,25 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 4H), 1,74 – 1,59 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,37 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 592,1.

Ejemplo 157. {trans–3–(4–{[4–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



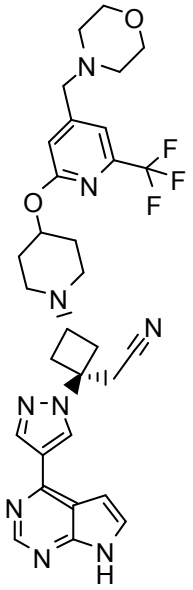
Siguió el procedimiento del Ejemplo 153, usando N,N–diisopropiletilamina (64 µL, 0,37 mmol) y clorhidrato de azetidin–3–ol (30 mg, 0,3 mmol, Oakwood) en la etapa de desplazamiento. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el metanol (0,20 mL) se añadió para obtener una solución homogénea que se agitó durante otras 2,5 horas a temperatura ambiente y se trató de acuerdo con las condiciones de desprotección y purificación dadas en el Ejemplo 153 para obtener el producto en forma de la base libre (9,7 mg, 44%), ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,05 – 4,77 (m, 1H), 4,19 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (td, *J* = 6,1, 2,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,06 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 3H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,38 – 2,22 (m, 2H), 2,22–2,07 (br m, 2H), 2,05–1,95 (br m, 2H), 1,75 – 1,48 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,36 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 608,2.

Ejemplo 158. {trans–3–(4–{[4–(pirrolidin–1–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



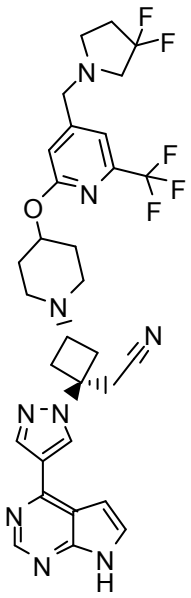
Siguió el método del Ejemplo 127, excepto en que el desplazamiento del mesilato con amina se llevó a cabo con pirrolidina (10 µL, 0,2 mmol, Aldrich) en metanol (0,30 mL) a temperatura ambiente durante una hora. La desprotección se llevó a cabo tal como se describe en ese ejemplo, pero se usaron 0,3 mL de etilendiamina. El producto se obtuvo en forma pura como la base libre por medio del método descrito en ese ejemplo (8,7 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,00 (tt, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,71–2,57 (br m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 4H), 2,38 – 2,27 (m, 2H), 2,23–2,08 (br m, 2H), 2,06–1,95 (br m, 2H), 1,81 – 1,49 (m, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,32 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 606,1.

Ejemplo 159. {trans–3–(4–{[4–(morfolin–4–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



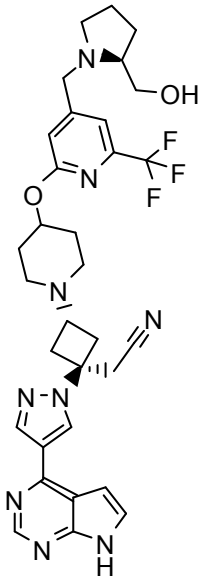
Este compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 158, usando Morfolina (20 µL, 0,2 mmol, Aldrich) en la etapa del desplazamiento, durante 1 hora a temperatura ambiente (8,1 mg, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,12 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,00 (tt, *J* = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,71–2,57 (br m, 2H), 2,42 – 2,25 (m, 6H), 2,23–2,08 (br m, 2H), 2,07–1,94 (br m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,33 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 622,2.

Ejemplo 160. {trans–3–(4–{[4–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



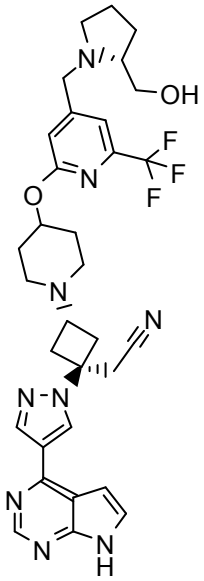
Siguió el método del Ejemplo 158, excepto en que el desplazamiento del mesilato con amina se llevó a cabo usando clorhidrato de 3,3–difluoropirrolidina (20 mg, 0,2 mmol, Oakwood) y N,N–diisopropiletilamina (30 µL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente durante la noche (5,6 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,26 – 4,62 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,81 (tt, *J* = 7,7, 7,8 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,45 – 2,09 (m, 6H), 2,07–1,94 (br m, 2H), 1,77 – 1,58 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,35 (s), –91,48 (p, *J* = 14,4 Hz); LCMS $(M+H)^+$: 642,1.

Ejemplo 161. {trans–3–(4–{[4–{[(2*S*)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



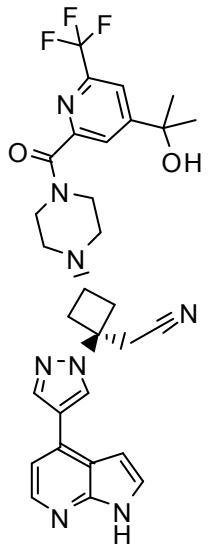
Siguió el método del Ejemplo 158, excepto en que el desplazamiento del mesilato con amina se llevó a cabo usando (2*S*)–pirrolidin–2–ilmetanol (20 µL, 0,2 mmol, Aldrich), a temperatura ambiente durante la noche (8,3 mg, 59%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,09 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,00 (tt, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,42–3,25 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,59 (dddd, *J* = 5,8, 5,8, 5,8, 8,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,83 (dddd, *J* = 8,1, 8,1, 8,3, 12,2 Hz, 1H), 1,75 – 1,46 (m, 5H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,24 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 636,3.

Ejemplo 162. {trans–3–(4–{[4–{[(2*R*)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



Siguió el método del Ejemplo 158, excepto en que el desplazamiento del mesilato con amina se llevó a cabo usando (2*R*)–pirrolidin–2–ilmetanol (20 µL, 0,2 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente durante la noche (8,3 mg, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,14 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,52 – 3,22 (m, 5H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 3H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 3H), 2,06 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (dddd, *J* = 8,0, 8,0, 8,4, 11,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,37 (m, 5H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,24 (s); LCMS $(M+H)^{+}$: 636,3.

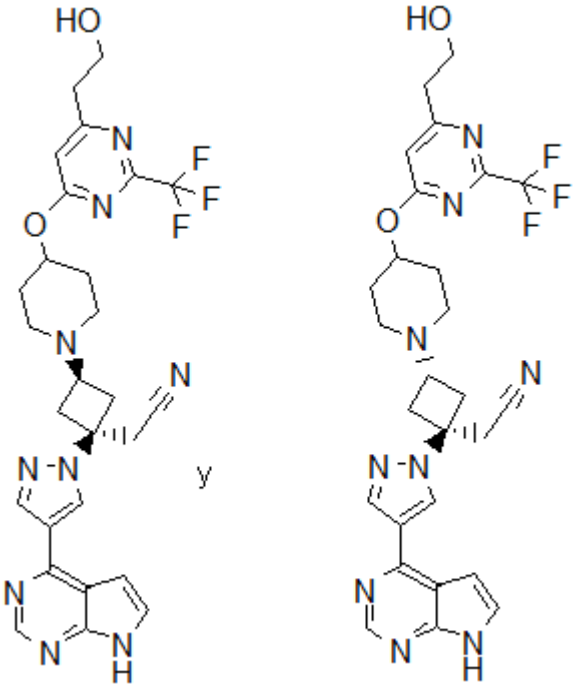
Ejemplo 163. {trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo



El ácido 4–(1–Hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxílico (0,0125 g, 0,0501 mmol, del Ejemplo 75, Etapa D) se disolvió en N,N–dimetilformamida (1 mL) y a ello se añadió {trans–3–piperazin–1–il–1–[4–(1–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (0,0250 g, 0,0508 mmol, obtenido por tratamiento del Pico 2 de Etapa D del Ejemplo 77 con las condiciones halladas en la Etapa E del Ejemplo 77), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (26,57 mg, 0,06008 mmol) y Trietilamina (0,035 mL, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 6 horas y se elaboró por dividir entre acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo un total de 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua dos veces, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se desprotegió agitando con TFA:DCM (1:1) durante 1 hora, se evaporó, luego con etilendiamina (1,5 mL) en metanol durante la noche. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el producto como la base libre (0,01 g, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,99 – 3,74 (m, 2H), 3,64 – 3,47 (m,

2H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,96 (tt, *J* = 6,7, 7,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,40 (m, 6H), 1,55 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ –69,03 (s); LCMS $(M+H)^+$: 593,1.

Ejemplo 164. {cis–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (cada diastereómero aislado)



Etapa 1. [6–hidroxi–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]acetato de metilo

2,2,2–Trifluoroetanimidamida (6,7 g, 50, mmol, Oakwood) se disolvió en 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (120 mL, 60, mmol) y se añadió éster dimetílico del ácido 3–oxo–pentanodioico (8,4 mL, 55 mmol, Aldrich) se añadió. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, seguido de calentamiento hasta 50 ^{o}C durante 42 horas. El solvente se eliminó al vacío. 1 N HCl (50 mL) se añadió, esto resultó en pH 5.

Después de agitar durante la noche, HCl 4 M (10 mL) y acetato de etilo se añadieron y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash, en un cartucho de 120 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente (solvente A= hexano; solvente B= 3% iPrOH/EtOAc) de 0–30% de solvente B en A durante 40 minutos y se mantuvo a 30% durante 20 minutos con una tasa de flujo de 60 mL/min. El residuo obtenido en la evaporación de las fracciones que contenían producto se mezcló con DCM y el precipitado blanco resultante (impureza) se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se repurificó (A= hexano; solvente B= iPrOH) en un cartucho de 120 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–20% B en A durante 25 minutos y se mantuvo a 20% de B con una tasa de flujo de 60 mL/min. Se evaporó para obtener un aceite que cristalizó al reposar (5,2 g, 75% puro). Una porción del material se purificó por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA) para obtener el producto usado en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,76 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 2H).

*Etapa 2. 4–{[6–(2–metoxi–2–oxoetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (213 mg, 1,06 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (2,0 mL) se añadió trifenilfosfina (0,284 g, 1,08 mmol), seguido de diisopropilazodicarboxilato (0,215 mL, 1,09 mmol). Después de 10 minutos, se añadió [6–hidroxi–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]acetato de metilo (0,20 g, 0,85 mmol, de la Etapa 1). La reacción se agitó durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash en un cartucho de 40 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–20% de EtOAc en hexanos dio el producto como un aceite viscoso (127 mg, 25%). LCMS $(M+H)^+$: 420,0.

*Etapa 3. 4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}*piperidin–*1–*carboxilato de ter–butilo

Tetrahidroborato de sodio (32 mg, 0,83 mmol) se añadió a una solución de 4–{[6–(2–metoxi–2–oxoetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (125 mg, 0,209 mmol, de la Etapa 2) en tetrahidrofurano (2,0 mL). Metanol (0,21 mL) se añadió en porciones. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se neutralizó por adición de solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se diluyó con más agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash en una columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0–30% de EtOAc en hexanos dio el producto (26 mg, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 (s, 1H), 5,35 (tt, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,81 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (ddd, *J* = 13,5, 8,4, 3,7 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –71,37 (s); LCMS $(M+Na)^+$: 414,0.

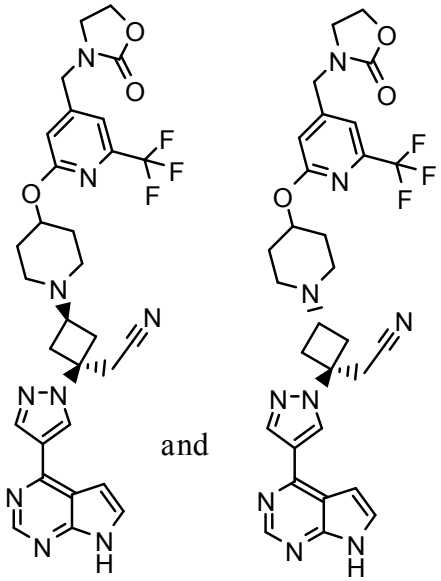
Etapa 4. {cis–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (cada diastereómero aislado)

4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (26,0 mg, 0,0664 mmol, de la Etapa 3) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (6 veces). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron. Cianoborhidruro de sodio (5,9 mg, 0,093 mmol) y dicloruro de zinc (6,3 mg, 0,046 mmol) se combinaron en metanol (0,34 mL) y se agitó durante dos horas. Después de esto, la piperidina desprotegida, generada con anterioridad y {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (34 mg, 0,080 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) se mezclaron en metanol (0,95 mL) y se agitaron para disolver, luego la mezcla de reducción generado por combinación de cianoborhidruro de sodio y el dicloruro de zinc se añadió. La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa fase se extrajo con otras dos porciones de DCM, los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA:DCM, se agitó durante una hora, luego se concentró, se redisolvió en 2,0 mL de metanol y se añadieron 0,20 mL de etilendiamina. La purificación por HPLC–MS preparativa (C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio 12 mg producto, as una mezcla de isómeros cis y trans, 32% de rendimiento. HPLC quiral se usó para separar los isómeros (Phenomenex Lux Cellulose–2, 21,1 x 250 mm, eluyendo con 45% de EtOH en hexanos a 18 mL/min, 6 mg por inyección). Pico 1, isómero trans, se eluyó a 8,84 minutos (4,6 mg, 12% de rendimiento general). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,11 (tt, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,79–3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,94 (tt, *J* = 7,7, 7,8 Hz, 1H), 2,86 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 6H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,81 – 1,59 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,87 (s); LCMS $(M+H)^+$: 568,0; Pico 2, isómero cis, se eluyó a 12,55 minutos (4,3 mg, 11% de rendimiento general). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 5,10 (tt, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,78–3,72 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,2 Hz,

2H), 2,81 (tt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,26 – 2,12 (m, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –69,87 (s); LCMS $(M+H)^+$: 568,0.

Ejemplo 165. {cis–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (cada diastereómero aislado)



Etapa 1. 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinato de ter–butilo

2–cloro–6–(trifluorometil)piridina (20,00 g, 110,2 mmol, Oakwood) se disolvió en tetrahidrofurano (400 mL) y cloruro de litio 1,0 M – cloro(2,2,6,6–tetrametilpiperidin–1–il)magnesio (1:1) en THF (132,2 mL, 132,2 mmol, Aldrich) se añadió a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora y se enfrió hasta –78 °C y di–ter–butildicarbonato (48,1 g, 220 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (135 mL) se añadió. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después de la reacción estaba completa tal como se determinó por LCMS analítica, la reacción se neutralizó por adición de

solución saturada de NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc/hexanos dio el producto deseado as un sólido amarillo claro (14,0 g, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dq, *J* = 1,1, 0,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ –68,43 (s); LCMS $(M+H)^+$: 282,0.

*Etapa 2. 4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de hidruro de sodio (1,1 g, 28 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (45 mL) a 0 °C se añadió 4–hidroxipiperidin–1–carboxilato de ter–butilo (5,8 g, 29 mmol, Aldrich). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)isonicotinato de ter–butilo (3,0 g, 11 mmol, de la Etapa 1) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres noches. La mezcla luego se neutralizó por adición de 15 mL de NaOH 1 N. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con dos porciones de éter dietílico. La capa acuosa se acidificó hasta pH 6 por adición de HCl conc., el cloruro de sodio sólido se añadió hasta saturar y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 4,2 g de sólido amarillo. El sólido se disolvió en metanol (100 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 2,0 M de trimetilsilildiazometano en éter se añadió en cantidad suficiente para efectuar la conversión completa en el éster metílico tal como se determinó por TLC y LCMS analítica. El exceso de reactivo se neutralizó por adición de ácido acético a la mezcla que aún estaba a 0 °C. La solución saturada de bicarbonato de sodio se introdujo para lograr pH en el rango de 7–8 y

también se añadió salmuera. El producto se extrajo en una porción de EtOAc y este extracto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un sólido amarillo. El tetrahidroborato de sodio (1,2 g, 32 mmol) se añadió a una solución de este producto en etanol (60. mL) a 0 ^{o}C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. La reacción se neutralizó por adición de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con dos porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto de alcohol se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (120 g), eluyendo con un gradiente de 0–40% de EtOAc en hexanos para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (2,8 g, 70%). LCMS $(M+Na)^{+}$: 399,1.

*Etapa 3. 4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}*piperidin–*1*–carboxilato de ter–butilo

Trietilamina (220 µL, 1,6 mmol) y luego cloruro de metansulfonilo (82 µL, 1,1 mmol) se añadieron a una solución de 4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,20 g, 0,53 mmol, de la Etapa 2) en cloruro de metileno (2 mL) a 0 ^{o}C. Después de agitar a esta temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El mesilato intermediario crudo se disolvió en N,N–dimetilformamida (2,0 mL) y la oxazolidin–2–ona (230 mg, 2,6 mmol) se añadió. La mezcla se enfrió hasta 0 ^{o}C y el hidruro de sodio (53 mg, 1,3 mmol, 60% en aceite mineral) se añadió. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía flash, eluyendo con un gradiente del 0–70% de EtOAc en

hexanos dio el producto (95 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,27 (tt, *J* = 7,7, 4,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,44 – 4,38 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,31 (ddd, *J* = 13,6, 8,5, 3,6 Hz, 2H), 1,99 (ddt, *J* = 13,2, 6,3, 3,0 Hz, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ –68,89 (s); LCMS $(M+Na)^+$: 468,0.

Etapa 4. {cis–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo y {trans–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (cada diastereómero aislado)

4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (93 mg, 0,21 mmol, de la Etapa 3) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1,6 mL, 6,3 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con cloroformo (6x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo y {3–oxo–1–[4–(7–{[2–(trimetilsilil)etoxi]metil}–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo (97 mg, 0,23 mmol, de la Etapa 7 del Ejemplo 1a) se mezclaron en metanol (3,0 mL) y se agitó para disolver, luego se preparó una solución a partir de la icombinación de cianoborhidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol) y dicloruro de zinc (20 mg, 0,15 mmol) en metanol (1,1 mL) que se había preagitado durante 50 minutos añadió. Después de agitar durante 3 horas, los intermediarios cis y trans protegidos con SEM se purificaron y aislaron por separado por medio de HPLC–MS preparativa (Waters XBridge, 30 x 100 mm, eluyendo con un gradiente durante 12 minutos de 45,7 al 63,7% MeCN en H_2O con 0,15% de NH_4OH). Tiempo de retención del pico 1: 9,5 min, tiempo de retención del pico 2: 10,3 min. Después de evaporar el solvente,

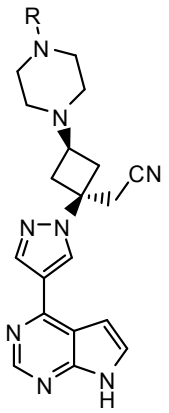
cada uno de los Picos 1 y Picos 2 se desprotegieron por separado por agitación en una mezcla 1:1 de TFA:DCM durante una hora, evaporación, luego se agitó en 2,0 mL de metanol con 0,20 mL de etilendiamina hasta que la desprotección estuviera completa tal como se determinó por LCMS analítica. La purificación del Pico 1 desprotegido por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el isómero cis (16,8 mg, 13% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,02 (ddd, *J* = 11,6, 7,5, 3,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,93 (tt, *J* = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 6H), 2,27 – 2,09 (m, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,40 (s); LCMS $(M+H)^+$: 622,2. La purificación del Pico 2 desprotegido por HPLC–MS preparativa (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H_2O con 0,15% de NH_4OH) dio el isómero trans (21,6 mg, 17% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 12,13 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,13 – 2,90 (m, 2H), 2,82 (tt, *J* = 7,4, 7,5 Hz, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, dmso) δ –67,40 (s); LCMS $(M+H)^+$: 622,2.

Ejemplo A: Ensayo de JAK quinasa in vitro

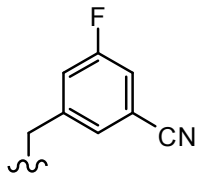
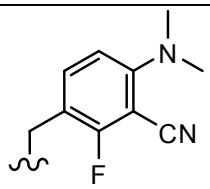
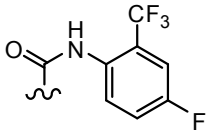
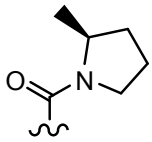
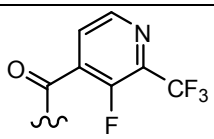
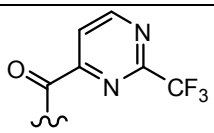
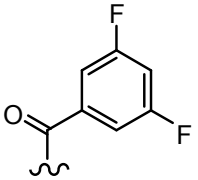
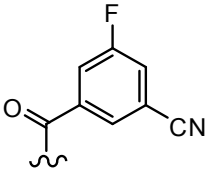
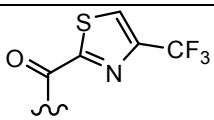
Los compuestos de la presente se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora de los blancos de JAK de acuerdo con el siguiente ensayo in *vitro* descrito en Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94–104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837–1142) y JAK2 (a.a. 828–1132) con un rótulo His N–terminal se expresaron usando baculovirus en células de insectos *y* se purificaron. La actividad catalítica de JAK1 y JAK2

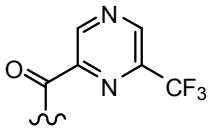
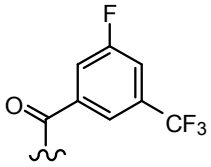
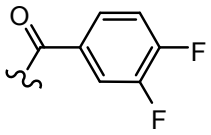
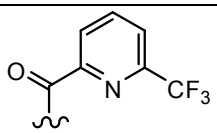
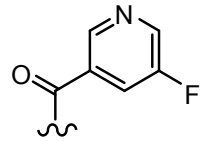
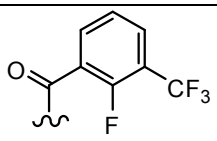
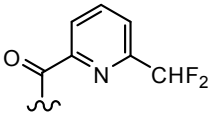
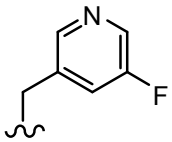
se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por homogenous time resolved fluorescence (HTRF). Las IC_{50} de compuestos se midieron para cada quinasa en las reacciones de 40 microL que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de buffer Tris (pH 7,8) con 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT y 0,1 mg/mL (0,01%) de BSA. Para las mediciones de 1 mM de IC_{50}, la concentración de ATP en las reacciones era de 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 h y luego se detuvieron con 20 µL de 45 mM de EDTA, 300 nM de SA–APC, 6 nM de Eu–Py20 en buffer de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión con el anticuerpo rotulado con europio tuvo lugar durante 40 minutos y la señal de HTRF se midió en un lector de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Ver las Tablas A–F para los datos relacionados con compuestos de los Ejemplos (a 1 mM). Los datos se indican como rangos, en donde "+" es menor que 10 nM; "++" es 10 nM a 25 nM; "+++" es mayor que 25 nM a 100 nM; y "++++" es mayor que 100 nM. Más que 25 nM a 100 nM especifica un rango con un punto final inferior "a más de 25 nM" y un punto final inferior a 100 nM.

Tabla A



Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)

Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
1a		+	++++
2a		+	+++
3a		+++	++++
4a		+++	++++
6a		++	++++
7a		++	++++
8a		+	+++
12a		+	+++
13a		+	+++

Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
14a		+	+++
17		+	+++
15a		+	+++
11a		++	++++
20a		+	+++
10a		+	++++
22		+	+++
21a		+	+++
23a		++	++++

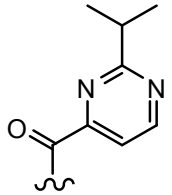
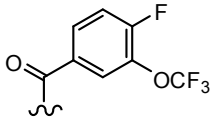
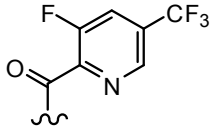
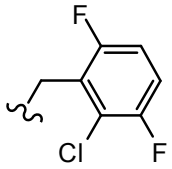
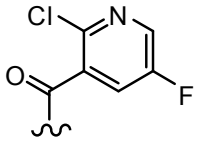
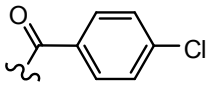
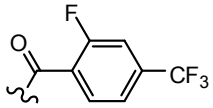
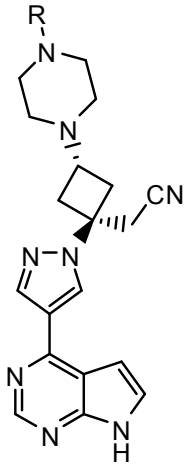
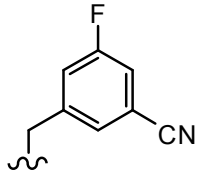
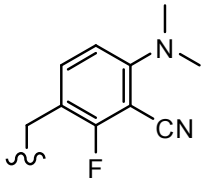
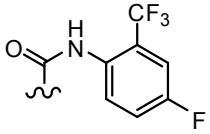
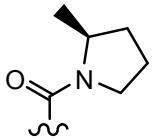
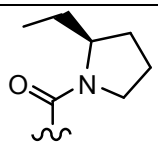
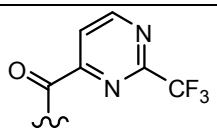
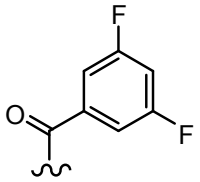
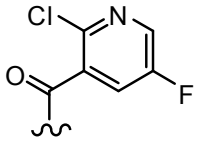
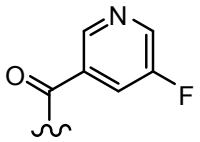
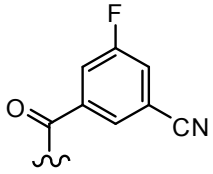
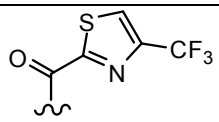
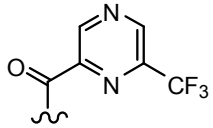
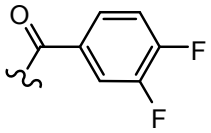
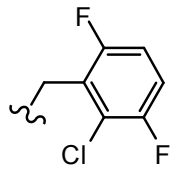
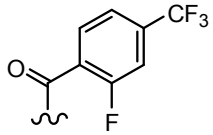
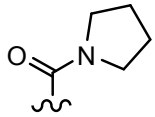
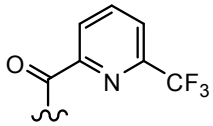
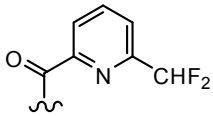
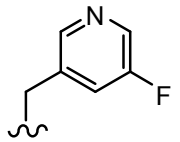
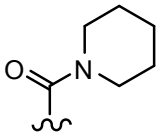
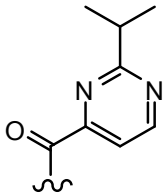
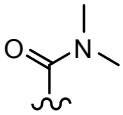
Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
24a		++	++++
26		++	+++
27		+	+++
16a		+	++
9a		++	++++
28		+	++
29		++	+++

Tabla B



Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
1b		+	+++
2b		+	+++
3b		++	++++
4b		+	++++
5		+	++++
6b		+	+++

Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
7b		+	+++
8b		+	+
9b		+	++
10b		+	+++
11b		+	+++
12b		+	++
13b		+	+++
14b		+	+++
15b		+	++

Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
16b		+	+++
18		+	++
19		++	++++
20b		+	+++
21b		+	++
23b		+	+++
25		+++	++++
24b		++	+++
32		+	++++

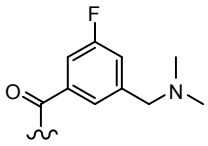
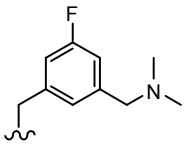
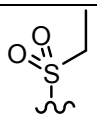
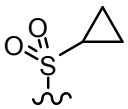
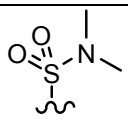
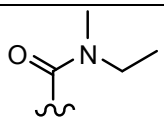
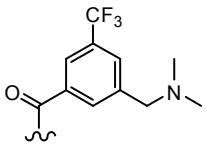
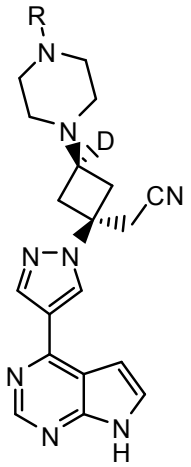
Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
33		+	+
34		+	++
35		+	+
36		+	+
37		+	+
38		+	+++
39		+	+++

Tabla C



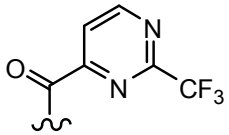
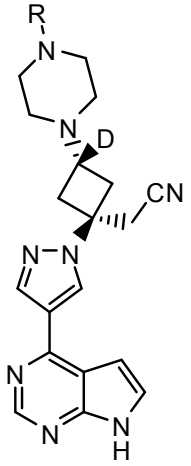
Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)
30		+	++++

Tabla D



Ej N.º	R=	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)

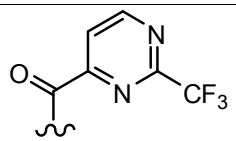
31		+	+++

Tabla E

Ej. Nº	Forma salina	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM	JAK2 IC_{50} (nM) +
40, isómero 1	–	+	++
40, isómero 2	–	+	+
41, isómero 1	–	+	++
41, isómero 2	–	+	+

Tabla F

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
42	+	++++
43	+++	++++
44	++	++++
45	++++	++++
46	+++	++++
47	+	+++
48	++	++++
49	+	+++
50	+	+++
51	+	+++
52	+	+++
53	+	+++
54	+	+++

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
55	+	+++
56	+	+++
57	+	++
58	+	++
59	+	+++
60	+	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+++
64	+	+++
65	+	+++
66	+	+++
67	+	+++
68	+	++
69	+	+++
70	+	+
71	+	+++
72	+	++
73	+	++
74	+	++
75	+	++
76	+	++
77	+	+++
78	+	+++
79	+++	++++
80	+	+++
81	+	+++

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
82	++	++++
83	+	+++
84	+++	++++
85	+	+++
86	++	+++
87	++	++++
88	+	+++
89	+	+++
90	+	++
91	+++	++++
92	+	+++
93	+	+++
94	+	+++
95	+	+++
96	+	+++
97	+	+++
98	+	++++
99	+	+++
100	++	++++
101	+	+++
102	+	+++
103	+	+++
104	++	++++
105	++	+++
106	++	++++
107	++	++++
108	++	++++

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
109	+	+++
110	+	++++
111	++	++++
112	++	+++
113	+	++++
114	+	++++
115	+	++++
116	+++	++++
117	+++	++++
118	++	+++
119	+	++
120	+	+++
121	+++	++++
122	+	++++
123	+	++++
124	+++	++++
125	+	+++
126	++	++++
127	+	+++
128	+++	++++
129	+	+++
130	+	++++
131	+	+++
132	+	+++
133	+++	++++
134	+	++++
135	++	++++

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
136	+	+++
137	++	++++
138	++	++++
139	+	++++
140	++	++++
141	+	+
142	++	++++
143	++	+++
144	++	++++
145	++	++++
146	++	++++
147	++	+++
148	++	++++
149	+++	++++
150	++	++++
151	+	+++
152	+	++++
153	+	+++
154	+	+++
155	+	+++
156	+	+++
157	+	+++
158	+	+++
159	+	+++
160	++	++++
161	+	+++
162	+	++++

Ejemplo	JAK1 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP	JAK2 IC_{50} (nM) a 1 mM ATP
163	+	+++
164, pico 1	++	++++
164, pico 2	+++	++++
165, pico 1	+++	++++
165, pico 2	+	+++

Ejemplo B: Ensayos celulares

Las líneas celulares de cáncer dependientes de citoquina y, así, la transducción de señales de JAK/STAT, para el crecimiento, se pueden plaquear a 6000 células por cavidad (formato de placa de 96 cavidades) en RPMI 1640, 10% de FBS y 1 nG/mL de citoquina apropiada. Los compuestos se pueden añadir a las células en DMSO/medio (concentración final 0,2% de DMSO) y se incuban durante 72 horas a 37 °C, 5% de CO_2. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo CellTiter–Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) seguido de cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los efectos potenciales fuera del blanco de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular no conducida por JAK con la misma lectura de ensayo. Todos los experimentos se llevan a cabo típicamente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también se pueden usar para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de JAK quinasas o sustratos potenciales corriente abajo tales como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos se pueden realizar después de una inanición de citoquinas durante la noche, seguido de una breve preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y la estimulación de citoquinas de aproximadamente 1 hora o menos. Las proteínas se extraen luego de células y se analizan por medio de técnicas familiares para los versados en la

técnica incluyendo Western blot o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de compuestos sobre la biología de supervivencia de células tumorales o en mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, respecto de los últimos, las citoquinas tales como IL–6, IL–12, IL–23 o IFN se pueden usar para estimular la activación de JAK dando como resultado la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente perfiles de transcripción (evaluados como tecnología de disposición o qPCR) o producción y/o secreción de proteínas como IL–17. La capacidad de compuestos de inhibir estos efectos mediados por citoquinas se puede medir usando técnicas comunes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente también se pueden ensayar en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación de JAK2V617F hallada en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos a menudo utilizan células dependientes de linaje hematológico (por ejemplo BaF/3) en las que las JAK quinasas de tipo salvaje o mutantes se expresan de modo ectópico (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 la supervivencia y proliferación celular y las proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos de la presente se pueden evaluar en cuanto a su actividad de inhibición de la proliferación de células T. Tal ensayo se puede considerar como un ensayo de proliferación conducido por una segunda citoquina (es decir, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o inhibición de la actividad inmune. Lo siguiente es una breve reseña de cómo se pueden realizar tales experimentos. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de muestras de sangre entera humana usando el método de separación Ficoll Hipaque y se pueden obtener células T (fracción 2000) de PBMC por elutriación. Se pueden mantener

células T humanas recién aisladas 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 durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación de células estimuladas con IL–2, se tratan primero células T con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/mL durante 72 h. Después de lavar una vez con PBS, se plaquean 6000 células/cavidad en placas de 96 cavidades y se tratan con compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/mL de IL–2 humana (ProSpec–Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37 °C durante 72 h y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos CellTiter–Glo Luminescent de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos de la presente se pueden evaluar en modelos de xenoinjertos de tumores humanos en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, se puede usar una variante tumorigénica de la línea celular de INA–6 plasmacitoma para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., *et al. Hematol* J. 2:42–53, 2001). Los animales portadores de tumores se pueden aleatorizar luego en grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y diferentes dosis de compuestos se pueden administrar por medio de cualquier cantidad de vías usuales incluyendo la vía oral, i.p. o la infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento del tumor se sigue en función del tiempo usando calibres. Además, las muestras de tumores se pueden recolectar cualquier momento después del inicio del tratamiento para el análisis tal como se describió con anterioridad (Ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de JAK y las vías de señalización corriente abajo. Además, se puede evaluar la selectividad de los compuestos usando modelos tumorales de xenoinjertos que son conducidos por otras quinasas conocidas (por ejemplo Bcr–Abl) como el modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Ensayo de respuesta de hipersensibilidad retardada por contacto con la piel en murinos

Los compuestos de la presente también se pueden ensayar en cuanto a sus eficacias (de inhibición de blancos de JAK) en el modelo de ensayo de hipersensibilidad retardada en murinos conducida por células T. La respuesta de hipersensibilidad de tipo retardada por contacto con la piel en murinos (DTH) se considera un modelo válido de dermatitis de contacto clínica y otros trastornos inmunes mediados por linfocitos T de la piel tal como psoriasis (*Immunol Today*. 1998 Jan;19(1):37–44). La DTH en murinos comparte múltiples características con la psoriasis, incluyendo el inmunoinfiltrado, el aumento concomitante de citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Por otra parte, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en la clínica también son efectivos inhibidores de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Jan;38(1–2):116–21).

El día 0 y 1, se sensibilizaron ratones Balb/c con una aplicación tópica en su abdomen rasurado con el antígeno 2,4–dinitro–fluorobenceno (DNFB). El día 5, se mide el espesor de las orejas usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como una línea de base. Las dos orejas del animal se estimulan luego con una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µL (10 µL en el pabellón auditivo interno y 10 µL en el pabellón auditivo externo) a una concentración del 0,2%. 24 a 72 horas después de la estimulación, se vuelven a medir las orejas. El tratamiento con los compuestos de ensayo se da durante todas las fases de sensibilización y estimulación (día –1 a día 7) o antes y durante toda la fase de estimulación (usualmente por la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de ensayo (en diferente concentración) se administra ya sea sistémica o tópicamente (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). Las eficacias de los compuestos de ensayo se indican por reducción de la hinchazón 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 se estimulan pero no se sensibilizan (control negativo).

El efecto de inhibición (inhibición de la activación de las vías de JAK–STAT) de los compuestos de ensayo se puede confirmar por medio del análisis inmunohistoquímico. La activación de las vías de JAK–STAT resulta en la formación y la translocación de factores de transcripción funcionales. Además, el influjo de células inmunes y la mayor proliferación de queratinocitos también deberían proveer cambios únicos del perfil de expresión en la oreja que se puede investigar y cuantificar. Las secciones de oreja embebidas en parafina y fijadas a parafina (recolectadas después de la fase de estimulación en el modelo de DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con compuestos de ensayo, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis) o son ningún tratamiento, en el modelo de DTH para comparaciones. Los compuestos de ensayo y la dexametasona pueden producir similares cambios transcripcionales tanto cualitativa como cuantitativamente y tano los compuestos de ensayo como la dexametasona pueden reducir la cantidad de células infiltradas. La administración sistémica y tópica de los compuestos de ensayo pueden producir efectos de inhibición, es decir, la reducción de la cantidad de células infiltradas y la inhibición de los cambios transcripcionales.

Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria in vivo

Los compuestos de la presente se pueden evaluar en modelos de roedores o no roedores diseñados para replicar una respuesta inflamatoria individual o compleja. Por ejemplo, los modelos de artritis en roedores se pueden usar para evaluar el potencial terapéutico de compuestos dosificados

preventiva o terapéuticamente. Estos modelos incluyen, pero sin limitación, artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvantes en ratas y artritis inducida por anticuerpos de colágeno. Las enfermedades autoinmunes que incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I, uveorretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías aéreas (asma), lupus o colitis también se pueden usar para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de investigación y son familiares para los expertos en la técnica (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J. E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winiard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003).

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

Los agentes se pueden evaluar en uno o varios modelos preclínicos de ojo seco conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, pero sin limitación, modelo de glándula lagrimal de concanavalina A de conejo (ConA), el modelo de ratón de escopolamina (subcutáneo o transdérmico), el modelo de glándula lagrimal de ratón Botulinumn o cualquiera de una cantidad de modelos autoinmunes de roedores espontáneos que resultan en una disfunción de la glándula ocular (por ejemplo NOD–SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613–621 y Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298–312, incorporados cada uno en la presente por referencia en su totalidad). Los puntos finales de estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y del ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o sus versiones modificadas (Barabino et al.) que miden la producción de lágrimas. La actividad se puede evaluar dosificando a través de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que

puede comenzar antes o después de que exista una enfermedad mensurable.

Los agentes se pueden evaluar en uno o varios modelos preclínicos de uveítis conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, pero sin limitación, modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU) y uveítis inducida por endotoxina (EIU). Los experimentos de EAU se pueden realizar en el conejo, la rata o el ratón y pueden incluir inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, cualquiera de una cantidad de antígenos retinales se puede usar para sensibilizar a los animales a un inmunógeno relevante después del cual los animales se pueden estimular ocularmente con el mismo antígeno. El modelo de EIU es más agudo e incluye la administración local o sistémica de lipopolisacárido en dosis subletales. Los puntos finales tanto para el modelo de EIU como de EAU pueden incluir examen fundoscópico, histopatología, entre otros. Estos modelos son reseñados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497–512, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). La actividad se evalúa dosificando a través de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después de que exista la enfermedad mensurable. Algunos modelos enumerados con anterioridad también pueden desarrollar escleritis/epiescleritis, corioditis, ciclitis o iritis y, en consecuencia, son de utilidad para la investigación de la actividad potencial de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

Los agentes también se pueden evaluar en uno o varios modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos por los expertos en la técnica. Incluyen, pero sin limitación, modelos de roedores que utilizan conejillos de Indias, ratas o ratones. Los modelos de conejillos de Indas incluyen aquellos que utilizan protocolos de inmunización activa o pasiva y/o estimulación inmune con antígenos tales como ovalbúmina o ambrosía (reseñado en Groneberg, D. A., et al., Allergy 2003, 58, 1101–1113, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Los modelos de rata y ratón son similares en

el diseño general a aquellos del conejillo de Indias (también reseñado por Groneberg). La actividad se puede evaluar dosificando a través de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después de que exista la enfermedad mensurable. Los puntos finales para estos estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológico, inmunológico, bioquímico o molecular de tejidos oculares como la conjuntiva.

Ejemplo G: Protección in vivo de los huesos

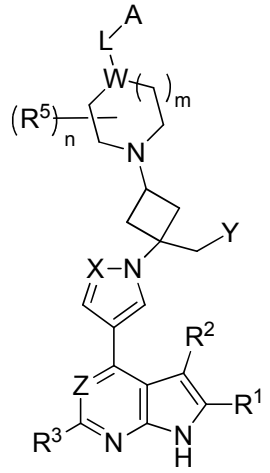
Los compuestos se pueden evaluar en diversos modelos preclínicos de osteopenia, osteoporosis o resorción ósea conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar roedores ovariectomizados para evaluar la capacidad de compuestos de afectar signos y marcadores de la remodelación y/o densidad ósea (W. S. S. Jee y W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193–207, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). De modo alternativo, la densidad ósea y la arquitectura se pueden evaluar en los roedores de control o los tratados con compuesto en modelos de osteopenia inducida por terapia (por ejemplo, glucocorticoides) (Yao, et al. Arthritis and R^{h}eumatism, 2008, 58(6), 3485–3497; e *id*. 58(11), 1674–1686, ambos incorporados en la presente por referencia en su totalidad). Además, los efectos de los compuestos sobre la resorción ósea y la densidad pueden evaluarse en los modelos de roedores de artritis tratados con anterioridad (Ejemplo E). Los puntos finales para todos estos modelos pueden variar, pero a menudo incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas, así como marcadores bioquímicos e inmunohistológicos apropiados de la remodelación ósea.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Estas modificaciones también entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las

patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

X es CH o N;

Y es H, ciano, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

Z es CR^4 o N;

W es CH o N;

cuando W es CH, entonces L es O, S, $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), C(=O)O, C(=O)$C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, S(=O)N(R^7), $S(=O)_2N(R^7)$ o C(=NR^{7a})N(R^7); o

cuando W es N, entonces L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R^7), C(=O)$C(R^6)_2$, S(=O), $S(=O)_2$, S(=O)N(R^7), $S(=O)_2N(R^7)$ o C(=NR^{7a})N(R^7);

R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno, de modo independiente, H, hidroxi, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

cada R^5 es, de modo independiente, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, flúor, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-4};

cada R^6 es, de modo independiente, H o alquilo C_{1-4}; o

dos grupos R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^{7a} es H, OH, CN, alcoxi $C_{1–4}$ o alquilo $C_{1–4}$;

o R^7 y R^{7a}, tomados junto con el resto C(=N)N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

A es H, alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ o heteroarilo $C_{1–10}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, arilo $C_{6–10}$ y heteroarilo $C_{1–10}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no es H;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$, heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^eR^f$, $–OC(=O)R^b$, $–OC(=O)NR^eR^f$, $–NR^eR^f$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$,

heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10} y heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10} y heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10} y heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7}, heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3}, $–OR^{a1}$, $–SR^{a1}$, $–S(=O)R^{b1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}–$, $-C(=O)R^{b1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$, $-OC(=O)R^{b1}$, $-OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$, $-NR^{e1}R^{f1}$, $-NR^{c1}C(=O)R^{d1}$, $-NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de ciano, halo, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}–amino, dialquil C_{1-4}–amino, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-4}, ciano–alquilo C_{1-4}, tio, alquil C_{1-6}–tio, alquil C_{1-6}–sulfinilo, alquil C_{1-6}–sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6}–carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-6}–carbonilo, alcoxi C_{1-6}–carbonilo, alquil C_{1-6}–carbonilamino, alquil C_{1-6}–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}–aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6}–aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

m es 0, 1 ó 2; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es CH o N;

Y es H, ciano, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

Z es CR^4 o N;

W es CH o N;

cuando W es CH, entonces L es O, S, $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), C(=O)O, C(=O)C(R^6)$_2$, S(=O), $S(=O)_2$, S(=O)N(R^7) o $S(=O)_2N(R^7)$; o

cuando W es N, entonces L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R^7), C(=O)C(R^6)$_2$, S(=O), $S(=O)_2$, S(=O)N(R^7) o $S(=O)_2N(R^7)$;

R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno, de modo independiente, H, hidroxi, halo, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};

cada R^5 es, de modo independiente, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, flúor, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-4};

cada R^6 es, de modo independiente, H o alquilo C_{1-4}; o

dos grupos R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

R^7 es H o alquilo C_{1-4};

A es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10}, heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4}, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^eR^f$, $–OC(=O)R^b$, $–OC(=O)NR^eR^f$, $–NR^eR^f$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}–alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo C_{2-10}, heterocicloalquil C_{2-10}–alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, aril C_{6-10}–alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10} y heteroaril C_{1-10}–alquilo C_{1-4} están cada

uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–10}$, cicloalquil $C_{3–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heterocicloalquilo $C_{2–10}$, heterocicloalquil $C_{2–10}$–alquilo $C_{1–4}$, arilo $C_{6–10}$, aril $C_{6–10}$–alquilo $C_{1–4}$, heteroarilo $C_{1–10}$ y heteroaril $C_{1–10}$–alquilo $C_{1–4}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo $C_{1–3}$, heteroarilo $C_{1–7}$, heteroaril $C_{1–7}$–alquilo $C_{1–3}$, $–OR^{a1}$, $–SR^{a1}$, $–S(=O)R^{b1}$, $–S(=O)_2R^{b1}$, $–S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $–C(=O)R^{b1}$, $–C(=O)OR^{a1}$, $–C(=O)NR^{e1}R^{f1}$, $–OC(=O)R^{b1}$, $–OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$, $–NR^{c1}C(=O)R^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$, $–NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$, $–NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$ y $–NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, cicloalquil $C_{3–7}$–alquilo $C_{1–3}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, heterocicloalquil $C_{2–7}$–alquilo $C_{1–3}$, fenilo, fenil–alquilo

C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, heterocicloalquilo C_{2-7}, heterocicloalquil C_{2-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, heteroarilo C_{1-7} y heteroaril C_{1-7}–alquilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de ciano, halo, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}–amino, dialquil C_{1-4}–amino, tio, alquil C_{1-6}–tio, alquil C_{1-6}–sulfinilo, alquil C_{1-6}–sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6}–carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-6}–carbonilo, alcoxi C_{1-6}–carbonilo, alquil C_{1-6}–carbonilamino, alquil C_{1-6}–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6}–aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6}–aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

m es 0, 1 ó 2; y
n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde X es N.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Z es N.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Z es CH.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde W es N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es H, R^7 es H o metilo y R^{7a} es CN.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde W es CH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde L es O.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y es ciano.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son cada uno H.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde n es 0.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde m es 1.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no sea H.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, $-NR^cC(=O)OR^d$, $-NR^cC(=O)NR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^d$ y $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7}, $-OR^a$, $-C(=O)OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7}, $-OR^{a1}$, $-S(=O)_2R^{b1}$, $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $-C(=O)R^{b1}$, $-C(=O)OR^{a1}$ y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7} y están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en

donde cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo C_{2-7}, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo C_{2-7} está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} e hidroxi–alquilo C_{1-4}; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo C_{3-7} y alquilo C_{1-6}.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} e hidroxi–alquilo C_{1-4}.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

A es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $–OR^a$, $–SR^a$, $–S(=O)R^b$, $–S(=O)_2R^b$, $–S(=O)_2NR^eR^f$, $–C(=O)R^b$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^eR^f$, $–OC(=O)R^b$, $–OC(=O)NR^eR^f$, $–NR^eR^f$, $–NR^cC(=O)R^d$, $–NR^cC(=O)OR^d$, $–NR^cC(=O)NR^d$, $–NR^cS(=O)_2R^d$ y $–NR^cS(=O)_2NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7}, $-OR^{a1}$, $-S(=O)_2R^{b1}$, $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$, $-C(=O)R^{b1}$, $-C(=O)OR^{a1}$ y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^a, R^c, R^d, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^b está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{a1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{b1} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

n es 0; y

m es 1.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

A es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-10}; en donde dicho alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-10}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-10} están cada uno

opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo C_{2-7} y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo C_{2-7} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4};

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

n es 0; y

m es 1.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)N(R^7), $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es metilo, etilo, ciclopropilo, fenilo, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p

sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2 ó 3;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^a$ o $-NR^eR^f$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo C_{2-7} y $-NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo C_{2-7} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h es, de modo independiente, alquilo C_{1-4};

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

n es 0; y

m es 1.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; en donde p es 1, 2 ó 3;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $–OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con p grupos Rg seleccionados de modo independiente;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$ y $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^h seleccionados de modo independiente;

cada R^h es, de modo independiente, alquilo $C_{1–4}$;

cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

n es 0; y

m es 1.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$, $S(=O)_2N(R^7)$ o $C(=NR^{7a})N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

R^{7a} es CN;

A es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; en donde said metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, anillo pirrolidina, anillo piperidina, anillo piridina, anillo pirimidina, anillo tiazol y anillo pirazina están cada uno opcionalmente sustituidos con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente; siempre que, cuando L es O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) o $S(=O)_2$, entonces A no sea H;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo $C_{3–7}$ y alquilo $C_{1–6}$;

p es 1, 2 ó 3;

m es 1; y

n es 0.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N;

Z es N;

R^1, R^2 y R^3 son cada uno H;

Y es ciano;

W es N y L es $C(R^6)_2$, C(=O), C(=O)O, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ o $S(=O)_2N(R^7)$; o

W es CH y L es O;

R^6 es H;

R^7 es H o metilo;

A es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec–butilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–(ter–butil)metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, un anillo tetrahidropirano, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo tiazol o un anillo pirazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con p sustituyentes R^8 seleccionados de modo independiente;

cada R^8 está seleccionado, de modo independiente, de halo, ciano, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^a$, $–C(=O)OR^a$ o $–NR^eR^f$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^g seleccionados de modo independiente; y en donde cada R^a, R^e y R^f está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$;

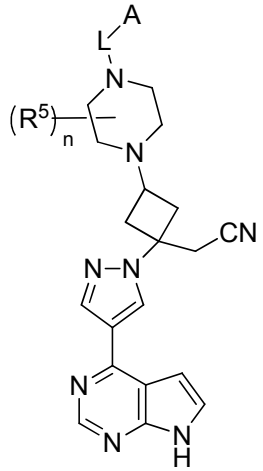
cada R^g está seleccionado, de modo independiente, de heterocicloalquilo $C_{2–7}$, $–OR^{a1}$, $–NR^{e1}R^{f1}$; en donde dicho heterocicloalquilo $C_{2–7}$ está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^h seleccionados, de modo independiente, de fluoro, OH, alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$ e hidroxi–alquilo $C_{1–4}$; y en donde cada R^{a1}, R^{e1} y R^{f1} están seleccionados, de modo independiente, de H, cicloalquilo $C_{3–7}$ y alquilo $C_{1–6}$;

p es 1, 2 ó 3;

m es 1; y

n es 0.

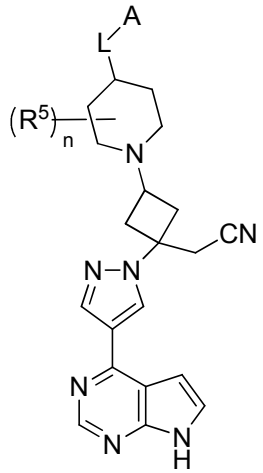
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–2, 21–23 y 25–26, en donde dicho compuesto tiene la fórmula IV:



IV

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–2, 21–22 y 24–26, en donde dicho compuesto tiene la fórmula V:



V

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–fluorobenzonitrilo;

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–6–(dimetilamino)–2–fluorobenzonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[4–fluoro–2–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–carboxamida;

{3–(4–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[(2S)–2–etilpirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[3–fluoro–2–(trifluorometil)isonicotinoil]piperazin–1–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]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

{3–[4–(3,5–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(2–cloro–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–(difluorometil)–3–fluoroisonicotinoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

3–[(4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–fluorobenzonitrilo;

[1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[4–(trifluorometil)–1,3–tiazol–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

[1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[6–

(trifluorometil)pirazin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

{3–[4–(3,4–difluorobenzoil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(2–cloro–3,6–difluorobencil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[3–fluoro–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(pirrolidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–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]–3–(4–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[6–(difluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–3–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[(2–isopropilpirimidin–4–il)carbonil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(piperidin–1–ilcarbonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[4–fluoro–3–(trifluorometoxi)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{[3–fluoro–5–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[4–clorobenzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–{4–[2–fluoro–4–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–

pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–carboxamida;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobenzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorobencil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(etilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(ciclopropilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–sulfonamida;

4–{3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–etil–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

{3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–[4–(3–fluoro–5–{[(2S)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}fenoxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{3–(4–{3–[(dimetilamino)metil]–5–fluorofenoxi}piperidin–1–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]–3–(4–{[2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo–d1; y

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo;

3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo;

3–[(4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)metil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo;

{trans–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)bencil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)bencil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

6–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–carboxílico;

{trans–3–(4–{[6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(metilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–

il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(pirrolidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(aminometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(isopropilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(ciclobutilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[(ter–butilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(metoximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(1–aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(1–aminociclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–

il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[1–(dimetilamino)ciclobutil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–[1–(dimetilamino)ciclobutil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(dimetilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(aminometil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(metilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(1–metoxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–[1–(metilamino)ciclobutil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

2–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(1–hidroxiciclobutil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–

il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(4,5–dihidro–1H–imidazol–2–il)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]benzoil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(1–hidroxi–1–metiletil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropil–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metil–N–propilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–etilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[3–(dimetilamino)propil]–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropil–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metil–N–(2,2,2–trifluoroetil)piperazin–1–

carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(trans–4–hidroxiciclohexil)piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(3R)–tetrahidrofuran–3–il]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(2–hidroxiciclopentil)piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S,2R)–2–hidroxiciclopentil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopentilpiperazin–1–carboxamida;

{trans–3–(4–{[(3S)–3–hidroxipirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–ciclopropiletil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–ciclopropiletil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclobutilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–(2,2–dimetilpropil)piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isobutilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclobutilpiperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–metilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopropilpiperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–isopropilpiperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–ciclopentilpiperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1,2–dimetilpropil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–metilpiperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1R)–2,2,2–trifluoro–1–metiletil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–2,2,2–trifluoro–1–metiletil]piperazin–1–carboxamida;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[(1S)–1–(trifluorometil)propil]piperazin–1–carboxamida;

[trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[(2R)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

[trans–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]–3–(4–{[(2S)–2–(trifluorometil)pirrolidin–1–il]carbonil}piperazin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

N'–ciano–4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N,N–dimetilpiperazin–1–carboximidamida;

{trans–3–[4–(metilsulfonil)piperazin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo ;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–carboxilato de isopropilo;

{cis–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(metoximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[4–(hidroximetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(ter–butilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[4–[(ter–butilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(aminometil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(dimetilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(etilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(metilamino)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

2–[(1–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo;

2–[(1–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–6–(trifluorometil)isonicotinonitrilo;

{cis–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)benzoil]piperazin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–

il]ciclobutil}acetonitrilo;

3–[(4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperazin–1–il)carbonil]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(pirrolidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(morfolin–4–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(azetidin–1–ilmetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

3–[(1–{cis–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}piperidin–4–il)oxi]–5–[(dimetilamino)metil]benzonitrilo;

{cis–3–{4–[3–[(dimetilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–{4–[3–[(dietilamino)metil]–5–(trifluorometil)fenoxi]piperidin–1–il}–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{3–(difluorometil)–5–[(dimetilamino)metil]fenoxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–[4–({6–cloro–4–[(dimetilamino)metil]piridin–2–il}oxi)piperidin–1–il]–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–[(dimetilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–[(etilamino)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–metil–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(hidroximetil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(aminometil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

4–{trans–3–(cianometil)–3–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}–N–[2,2,2–trifluoro–1–(trifluorometil)etil]piperazin–1–carboxamida;

{trans–3–(4–{[4–{[(2–hidroxi–1,1–dimetiletil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–{[(2–hidroxietil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–{[(3–hidroxipropil)amino]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(azetidin–1–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(3–hidroxiazetidin–1–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–

2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(pirrolidin–1–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(morfolin–4–ilmetil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–[(3,3–difluoropirrolidin–1–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–{[(2S)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–{[(2R)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[4–(1–hidroxi–1–metiletil)–6–(trifluorometil)piridin–2–il]carbonil}piperazin–1–il)–1–[4–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{trans–3–(4–{[6–(2–hidroxietil)–2–(trifluorometil)pirimidin–4–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

{cis–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo; y

{trans–3–(4–{[4–[(2–oxo–1,3–oxazolidin–3–il)metil]–6–

(trifluorometil)piridin–2–il]oxi}piperidin–1–il)–1–[4–(7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–1H–pirazol–1–il]ciclobutil}acetonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los antes mencionados.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo ciclobutilo en la fórmula I está en la forma cis.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo ciclobutilo en la fórmula I está en la forma trans.

33. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Un método de modulación de una actividad de JAK1 que comprende poner en contacto a JAK1 con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, es selectivo de JAK1 a JAK2.

36. Un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción ósea o rechazo de trasplante de órgano en un

paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

37. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis o trastorno tiroideo autoinmune.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea.

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad autoinmune es un trastorno de piel.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno de piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización cutánea, irritación de la piel, rash cutáneo, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica por contacto.

41. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho cáncer es un tumor sólido.

42. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer de páncreas.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple.

44. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF) o enfermedad sistémica de mastocitos (SMCD).

45. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis.

46. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (PMF).

47. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad de resorción ósea es osteoporosis, osteoartritis, resorción ósea asociada con desequilibrio hormonal, resorción ósea asociada con terapia hormonal, resorción ósea asociada con enfermedad autoinmune o resorción ósea asociada con cáncer.

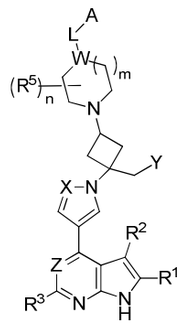
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud: 31-05-13	(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/415,705 (32) ***Fecha*** 19-11-10 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): RODGERS, James D.; ZHU, Wenyu; SHAO, Lixin; GLENN, Joseph y SHEPARD, Stacey.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11 No. de solicitud: ***PCT/US2011/061374***	(87) Publicación internacional Fecha: ***24-05-12*** No. publicación: ***WO 2012/068450 A1***
(54) Titulo: **"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención provee pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I:



I

en donde X, Y, Z, L, A, R^5, n y m se definen con anterioridad, así como sus composiciones y métodos de uso que modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAKs que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, cáncer y otras enfermedades.

Sector: La presente invención pertenece al sector de la química farmacéutica, y está dirigida a pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I, y a sus composiciones farmacéuticas, las cuales modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs).

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christine A.
Fish & Richardson P.C.
P.O. Box 1022
Minneapolis, Minnesota 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
26 June 2012 (26.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
204430217WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/061374

International filing date *(day/month/year)*
18 November 2011 (18.11.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SHEPARD, Stacey 2200 C Inglewood Road Wilmington, Delaware 19803 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Agrati Fanny
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

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/US2011/061374	18.11.2011	19.11.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519

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 and 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:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of this opinion
see form PCT/ISA/210

Authorized Officer
Rudolf, Manfred
Telephone No. +49 89 2399-8604

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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ 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 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	1-47
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-47
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-47
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

To section V:

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21)

D2 WO 2009/114512 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; LI YUN-LO) 17 September 2009 (2009-09-17)

The present application relates to compounds of formula I as depicted in claim 1, which are JAK kinase inhibitors and are useful in the treatment of certain diseases.

Both D1 and D2 relate to JAK inhibitors which are structurally closely related to the claimed compounds, and may bear a cyclobutyl ring Pyrazolyl-pyrrolopyrimidine ring. None of the prior art documents discloses a compound corresponding to claim 1, hence the claimed subject matter may be considered novel.

There is no suggestion in the prior art to the compounds as now claimed and bearing the substituted piperidine or piperazine ring on the cyclobutyl group. The claimed subject matter therefore is considered non-obvious.

Claims 34-47: 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.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007

Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino

= = =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

565952

Gabriel Echeverri

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2001 FEB 14 P 12:36

ucs

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____

= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000



JOSE MORELLA CAMACHO & CO.

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schaffer

Interim Secretary of State

No. 190799

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es EVP y consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington Condado de Newcastle.

Estado de Delaware, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of Incyte Corporation, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, **ROBERT P. DUCKWORTH,** Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.



Robert P Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

Los abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 May 2012 (24.05.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/068450 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/061374

(22) International Filing Date:
18 November 2011 (18.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/415,705 19 November 2010 (19.11.2010) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station - Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880 (US). **SHEPARD, Stacey** [US/US]; 2200 C Inglewood Road, Wilmington, Delaware 19803 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RODGERS, James D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350 (US). **ZHU, Wenyu** [CN/US]; 21 Abel Place, Media, Pennsylvania 19063 (US). **SHAO, Lixin** [CN/US]; 22 Golf View Drive, Apt. A5, Newark, Delaware 19702 (US). **GLENN, Joseph** [US/US]; 103 Deer Horn Drive, Mount Royal, New Jersey 08061 (US).

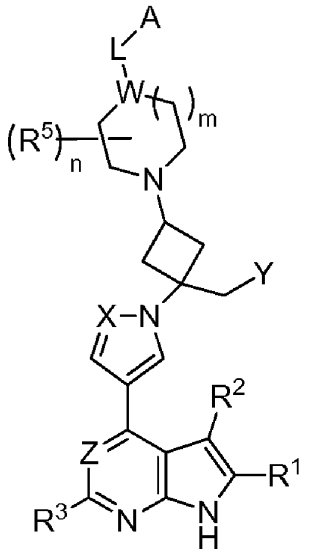
(74) Agents: **GODDARD, Christine A.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: CYCLOBUTYL SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINE AND PYRROLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention provides cyclobutyl substituted pyrrolopyrimidines and pyrrolopyridines of Formula I: wherein X, Y, Z, L, A, R^5, n and m are defined above, as well as their compositions and methods of use, that modulate the activity of Janus kinases (JAKs) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAKs including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.



I

WO 2012/068450 A1

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.
204430217WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2011/061374	18/11/2011	19/11/2010
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/US2011/061374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519
ADD.

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 A61K

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21) Formula Iclaim 46 (page 288 line 2); examples 739,740 -----	1-47
A	WO 2009/114512 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; LI YUN-LO) 17 September 2009 (2009-09-17) Formula IIexample 39- -----	1-47

☐ 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
8 March 2012	27/03/2012

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	Rudolf, Manfred

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/061374

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007070514 A1	21-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
		AT 525374 T	15-10-2011
		AU 2006326548 A1	21-06-2007
		CA 2632466 A1	21-06-2007
		DK 1966202 T3	16-01-2012
		EA 200870048 A1	27-02-2009
		EC SP088540 A	30-07-2008
		EP 1966202 A1	10-09-2008
		EP 2343298 A1	13-07-2011
		EP 2343299 A1	13-07-2011
		EP 2348023 A1	27-07-2011
		EP 2426129 A1	07-03-2012
		ES 2373688 T3	07-02-2012
		HR 20110903 T1	31-01-2012
		JP 2009519340 A	14-05-2009
		JP 2011252024 A	15-12-2011
		KR 20080079677 A	01-09-2008
		KR 20110137406 A	22-12-2011
		NZ 569015 A	30-06-2011
		PT 1966202 E	03-01-2012
		US 2007135461 A1	14-06-2007
		US 2010022522 A1	28-01-2010
		US 2011223210 A1	15-09-2011
		US 2011224157 A1	15-09-2011
		WO 2007070514 A1	21-06-2007
WO 2009114512 A1	17-09-2009	AU 2009223640 A1	17-09-2009
		CA 2718271 A1	17-09-2009
		CN 102026999 A	20-04-2011
		CO 6290658 A2	20-06-2011
		DO P2010000270 A	15-10-2010
		EA 201071057 A1	28-02-2011
		EC SP10010475 A	30-10-2010
		EP 2288610 A1	02-03-2011
		JP 2011514909 A	12-05-2011
		KR 20100121657 A	18-11-2010
		PA 8819201 A1	27-07-2010
		PE 17122009 A1	21-11-2009
		SV 2010003662 A	17-03-2011
		TW 200942545 A	16-10-2009
		US 2009233903 A1	17-09-2009
		WO 2009114512 A1	17-09-2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-05-13
(51) Clasificación Internacional: **C07D 471/04**

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

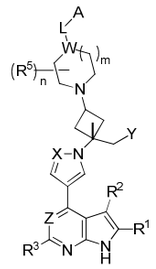
(72) Inventor (es): RODGERS, James D.; ZHU, Wenyu; SHAO, Lixin; GLENN, Joseph y SHEPARD, Stacey.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/415,705	19-11-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/061374***

(87) Publicación internacional:
Fecha:***24-05-12***
No. Publicación: ***WO 2012/068450 A1***

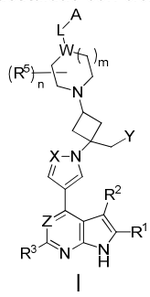


I

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-
La presente invención provee pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I:



I

en donde X, Y, Z, L, A, R^5, n y m se definen con anterioridad, así como sus composiciones y métodos de uso que modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAKs que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, cáncer y otras enfermedades.

Sector: La presente invención pertenece al sector de la química farmacéutica, y está dirigida a pirrolopirimidinas y pirrolopiridinas sustituidas con ciclobutilo de la fórmula I, y a sus composiciones farmacéuticas, las cuales modulan la actividad de Janus quinasas (JAKs).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL _

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-05-13
(51) Clasificación Internacional: **C07D 471/04**

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): RODGERS, James D.; ZHU, Wenyu; SHAO, Lixin; GLENN, Joseph y SHEPARD, Stacey.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/415,705	19-11-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/061374***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***24-05-12***
No. publicación: ***WO 2012/068450 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA SUSTITUIDOS CON CICLOBUTILO COMO INHIBIDORES DE JAK.**