



No. 13-296752-00000-0000

Fecha: 2013-12-19 16:19:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 24

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE AZETIDINIL FENIL,
PIRIDIL O PIRAZINIL CARBOXAMIDA 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

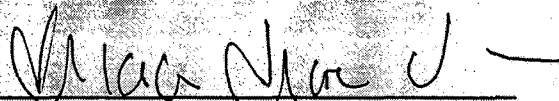
19 DIC 2013

22. BOGOTÁ, D.C. _____

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-296752- -00000-0000 Fecha: 2013-12-19 16:19:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 24 radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/043099	Fecha 19/06/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/177606 A1	Fecha 27/12/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE AZETIDINIL FENIL, PIRIDIL O PIRAZINIL CARBOXAMIDA 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, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336/207, Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América.	
CIUDAD		Wilmington	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Delaware	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. YAO		Wenqing	Estados Unidos de América
2. BURNS		David M.	
3. ZHUO		Jincong	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Pennsylvania	Chadds Ford	1. 45 Magnolia Way, Chadds Ford, PA 19317, Estados Unidos de América.
		Glen Mills	2. 28 William Howard Dr., Glen Mills, PA 19342, Estados Unidos de América.
		Garnet Valley	3. 17 Forwood Drive, Garnet Valley, PA 19060, 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	
CIUDAD		Bogotá	
PAÍS		Colombia	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA			

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. Estados Unidos de América 2. Estados Unidos de América		US US	61/498,942 61/591,094
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			11/06/20 12/01/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>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.</i> ☐ 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		
<i>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.</i> ☐ 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		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ 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° 13-123900	Fecha 02-12-2013
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 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		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 130 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 49 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.		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

•

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>13</u> / <u>12</u> / <u>19</u> / AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-296752-	0	2
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
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO P.D.F, los cuales fueron procesados ubicado en el Folio 3,
--

ce.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123900

Bogotá D.C., Diciembre 02 de 2013 - 16:53:14

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	590198700	02/12/2013	50.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	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. 13-296752-00000-0000

Fecha: 2013-12-19 16:19:18

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571)

Diciembre 2 de 2013 - 16:53:33



No. 13-296752- -00000-0000

Fecha: 2013-12-19 16:19:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ 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 INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

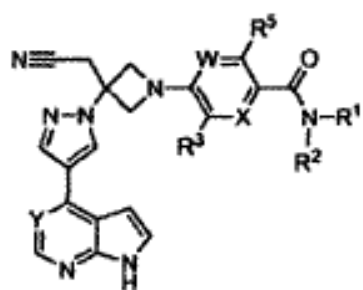
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

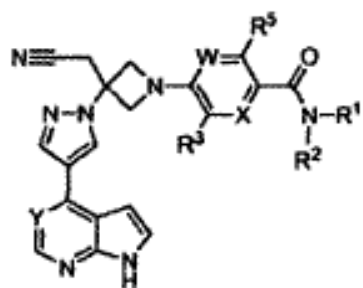
☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta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

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

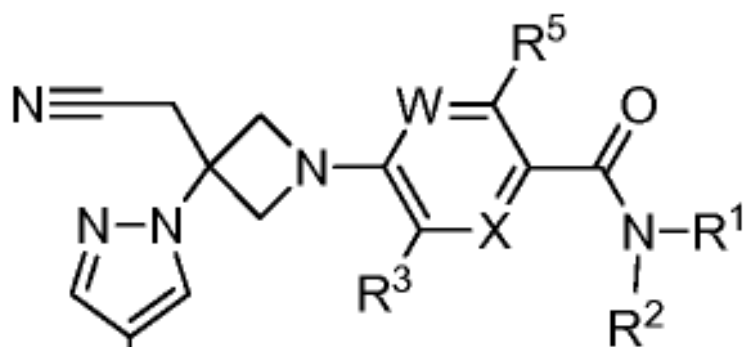
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



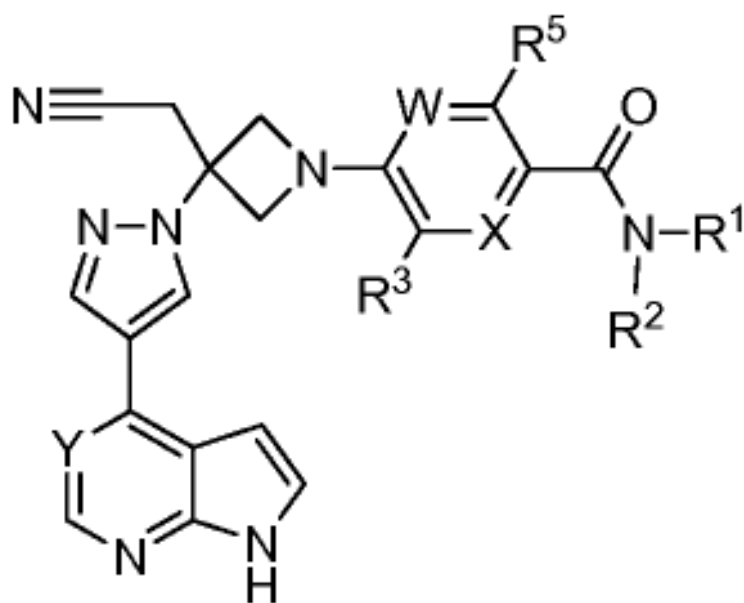
(I)



(I)



(I)



(I)

**DERIVADOS DE AZETIDINIL FENIL, PIRIDIL O PIRAZINIL CARBOXAMIDA
COMO INHIBIDORES DE JAK**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

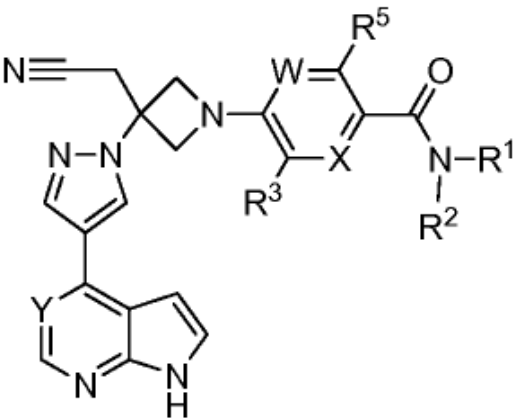
5

La presente invención proporciona derivados de azetidiniil fenil, piridil o pirazinil carboxamida así como también sus composiciones y métodos de uso que modulan la actividad de cinasa Janus (JAK) y que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAK lo que incluye, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cáncer, y otras enfermedades.

10

15

20



(I)

SECTOR: Industria farmacéutica. Compuestos organicos derivados de azetidiniil fenil, piridil o pirazinil carboxamida y composiciones que los comprenden, útiles en la modulación de la actividad de cinasa Janus (JAK).

25

DERIVADOS DE AZETIDINIL FENIL, PIRIDIL O PIRAZINIL CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE JAK

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente
5 estadounidense n.º 61/498,942, presentada el 20 de junio de 2011 y la n.º
61/591,094, presentada el 26 de enero de 2012, cada una de las cuales se
incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO TÉCNICO

10

La presente invención proporciona derivados de azetidinil fenil, piridil o pirazinil
carboxamida, así como sus composiciones y métodos para su utilización, que
inhiben la actividad de la cinasa Janus (JAK) y que son útiles para el tratamiento
de enfermedades relacionadas con la actividad de JAK, lo que incluye, por
15 ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cáncer y otras
enfermedades.

ANTECEDENTES

20 Las proteínas cinasas (PK) regulan diversos procesos biológicos que incluyen
crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos,
morfogénesis, neovascularización, regeneración y reparación tisular, entre otros.
Asimismo, las proteínas cinasas también desempeñan un rol especializado en un
hospedador de enfermedades humanas que incluyen el cáncer. Las citocinas,
25 polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas de las vías
involucradas en la respuesta inflamatoria del hospedador a la sepsis. Las citocinas
influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular
tanto la respuesta pro-inflamatoria como anti-inflamatoria para permitir que el
hospedador reaccione en forma adecuada a los patógenos. La familia de cinasas
30 Janus (JAK) de proteínas tirosina cinasas y los transductores de señal y
activadores de la transcripción (STAT) se encuentran involucrados en la
señalización de una amplia gama de citocinas. Existen cuatro JAK conocidas en
mamíferos: JAK1 (cinasa Janus-1), JAK2, JAK3 (también conocida como linfocito
cinasa Janus; JAKL; y L-JAK) y TYK2 (proteína tirosina cinasa 2).

35

Las respuestas inmunitaria e inflamatoria estimuladas por citocinas contribuyen a
la patogénesis de enfermedades: patologías tales como inmunodeficiencia

combinada grave (SCID) se producen a raíz de la supresión del sistema inmunitario, mientras que una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis) y enfermedades
 5 tales como escleroderma y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et ál. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

La deficiencia en la expresión de JAK se asocia a diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones JAK1-/- son los más pequeños de la
 10 camada al nacer, no logran alimentarse y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et ál. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Los embriones de ratones JAK2-/- presentan anemia y mueren alrededor del día 12,5 luego del coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

15 Se cree que la vía JAK/STAT, y en particular las cuatro JAK, desempeñan un papel en la patogénesis de la respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias bajas relacionadas. Se han vinculado múltiples citocinas que señalizan a través de JAK a enfermedades/afecciones inflamatorias de las vías
 20 respiratorias altas, tales como aquellas que afectan la nariz y los senos (por ejemplo, rinitis y sinusitis) ya sean reacciones alérgicas clásicas o no. Asimismo, la vía JAK/STAT ha sido vinculada a enfermedades/afecciones inflamatorias del ojo y a respuestas alérgicas crónicas.

25 La activación de JAK/STAT en cánceres puede ocurrir debido a la estimulación de citocinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o debido a la reducción de los supresores endógenos de la señalización de JAK tales como SOCS (supresores de señalización de citocinas) o PIAS (inhibidor de proteínas activadas por STAT) (Boudny, V., y Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). La activación de la
 30 señalización de STAT, así como otras vías posteriores a las JAK (por ejemplo, Akt), ha sido vinculada a malos pronósticos en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et ál. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citocinas circulantes que señalizan a través de la vía JAK/STAT desempeñan un rol causal en la caquexia y/o la fatiga crónica. Por ello, la inhibición de JAK puede ser
 35 beneficiosa para pacientes con cáncer por razones que van más allá de su posible actividad anti-tumoral.

Por lo tanto, se necesitan continuamente nuevos agentes mejorados que inhiban
15 cinasas como JAK para desarrollar nuevos productos farmacéuticos más efectivos
que buscan realzar o suprimir las vías inflamatorias e inmunitarias (tal como
agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para
la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades
que involucren una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema),
20 alergias, cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, leucemia, mieloma múltiple), y
algunas reacciones inmunes (por ejemplo, sarpullidos o dermatitis por contacto o
diarrea) provocados por otros productos terapéuticos. Los compuestos de la
invención, así como sus composiciones y métodos descritos en la presente, se
refieren a estas necesidades y a otros fines.

25

30



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; donde las variables se definen a continuación.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un
5 compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de estas y un
portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para modular una actividad
de JAK1 que comprenden poner en contacto a JAK1 con un compuesto de la
10 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención proporciona también métodos para tratar una enfermedad o
un trastorno asociados con una expresión o una actividad anormales de cinasa
mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz
15 de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención proporciona también métodos para tratar una enfermedad
autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad
inflamatoria, una enfermedad de reabsorción ósea, o el rechazo a un trasplante de
20 órgano en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho
paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención proporciona también compuestos de la Fórmula I, o sales
25 farmacéuticamente aceptables de estos, como se describe en la presente para
utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, cáncer, trastornos
mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, enfermedad de reabsorción ósea,
o rechazos de trasplantes de órganos.

30 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la Fórmula I
como se describen en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de
estos, para utilizarse en la modulación de JAK1.

La presente invención también proporciona usos de compuestos de la Fórmula I
35 como se describen en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de
estos, para la preparación de medicamentos para utilizarse en métodos de
modulación de JAK1.

5

5

10



15

20

20

25

35

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros; que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, y -CH₂CN;

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

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

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

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

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

En algunas modalidades, Y es N.

En algunas modalidades, Y es CR⁷.

En algunas modalidades, R⁷ es H.

En algunas modalidades, X es N.

En algunas modalidades, X es CR⁴.

En algunas modalidades, R⁴ es H o F.

En algunas modalidades, W es N.

En algunas modalidades, W es CR⁶.

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

En algunas modalidades, R⁵ es H o F.

En algunas modalidades, R⁶ es H o F.

En algunas modalidades, R⁶ es H.

5 En algunas modalidades, R² es H o metilo.

En algunas modalidades, R² es H.

En algunas modalidades, R² es metilo.

10

En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ alquilo-C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃ de 5-6 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ alquilo-C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃ se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, -CF₃ y metilo.

15

En algunas modalidades, R¹ es isopropilo, etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2,2-difluoroetilo.

20

En algunas modalidades, R¹ es isopropilo, etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, o 1-(1-metilpiperidin-4-il)etilo.

25

En algunas modalidades, R¹ es isopropilo.

En algunas modalidades, R¹ es etilo.

30 En algunas modalidades, R¹ es 1-metilpropilo.

En algunas modalidades, R¹ es 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

En algunas modalidades, R¹ es 1-trifluorometilciclopropilo.

35

En algunas modalidades, R¹ es 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo.

En algunas modalidades, R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo.

En algunas modalidades, R¹ es 2,2-difluoroetilo.

5 En una modalidad (a):

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

10

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃ de 4-6
 15 miembros; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros se sustituyen cada uno independientemente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -
 20 C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₃);

R² es H o alquilo C₁₋₃; donde dicho alquilo C₁₋₃ se encuentra opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂; o
 25

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

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

30

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

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

35 R⁷ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, o -CH₂CN.

En otra modalidad (b):

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

5

Y es N o CR⁷;

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

15 R² es H o metilo;

R³ es H, F, Cl o metilo;

R⁴ es H, F, Cl o metilo;

20

R⁵ es H, F, Cl o metilo;

R⁶ es H, F, Cl o metilo; y

25 R⁷ es H.

En otra modalidad (c):

X es N o CR⁴;

30

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

35 R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo 4-6

miembros o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₃ se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, -CF₃ y metilo;

5 R² es H o metilo;

R³ es H, F o Cl;

R⁴ es H o F;

10

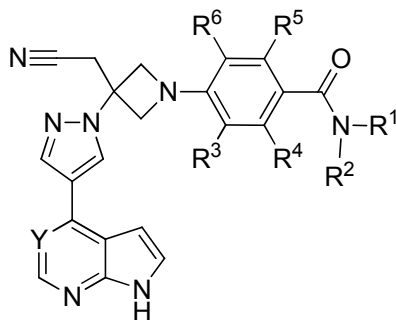
R⁵ es H o F;

R⁶ es H; y

15 R⁷ es H.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula II:

20



25

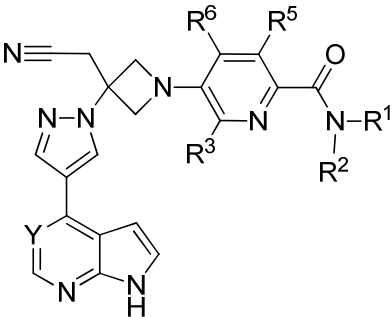
II

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula III:

5



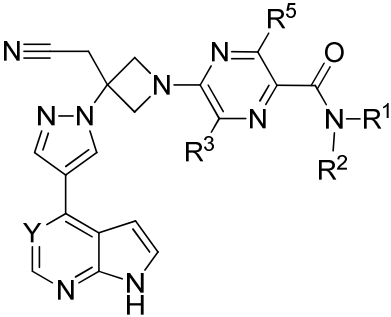
10

III

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula IV:

15

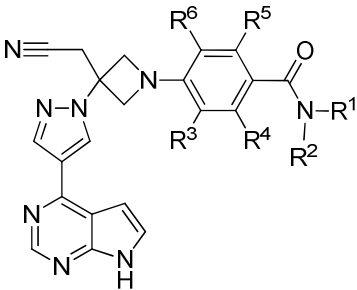


20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula IIa:

30

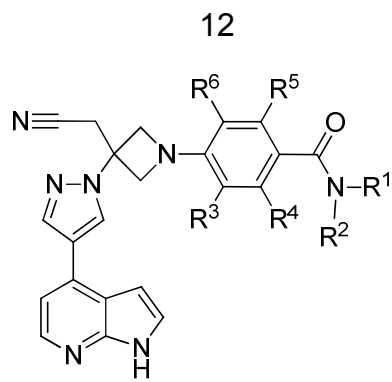


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula IIb:

5

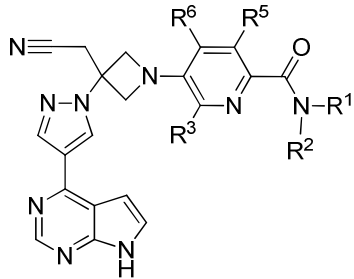


IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIIa:

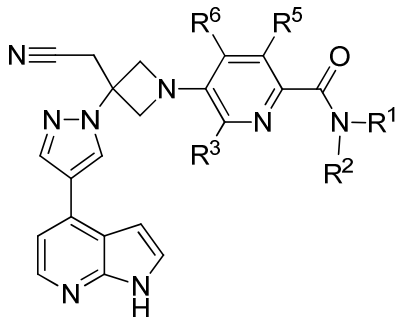
15



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIIb:

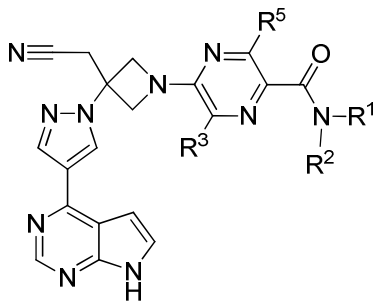
25



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula IVa:

35



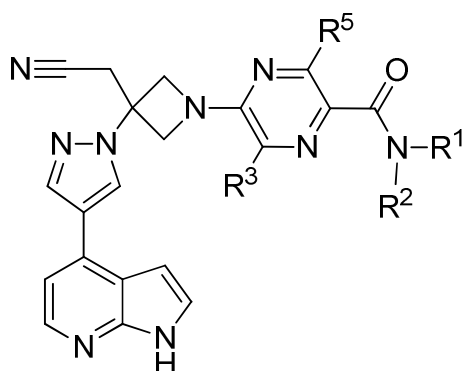
IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula IVb:

5

10



IVb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen tal como en la modalidad (a).

20

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula III, donde Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IV, donde Y, R¹, R², R³ y R⁵ se definen tal como en la modalidad (a).

25

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen tal como en la modalidad (b).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula III, donde Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, se definen tal como en la modalidad (b).

30

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IV, donde Y, R¹, R², R³ y R⁵ se definen tal como en la modalidad (b).

35

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula II, donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula III, donde Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IV, donde Y , R^1 , R^2 , R^3
5 y R^5 se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (a).

10 En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (b).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (c).

15

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIa, donde R^1 , R^2 , R^3 ,
20 R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (b).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIa, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (c).

25 En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (b).

30

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 ,
35 R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (b).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (b).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IIIb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , se definen tal como en la modalidad (c).

15

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (a).

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (b).

20

En algunas modalidades, el compuesto contiene la Fórmula IVa, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 se definen tal como en la modalidad (c).

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

25

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

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

30

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

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

35

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

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

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

10 5-Cloro-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;

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

15 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-
fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
20 N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida;

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

25 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-isopropilbenzamida;

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

30 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida;

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

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

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

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

10 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida;

15 5-cloro-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2-fluorobenzamida;

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

20 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;

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

25 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1R)-1-metilpropil]benzamida; y

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

30

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

35 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-
fluoro-N-isopropilbenzamida;

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

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

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

10 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamide;

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

15 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-
N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamide;

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

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

25 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-
(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamide;

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

30 4-{3-(Cinometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-
[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]benzamide;

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

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

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

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

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Además se entiende que algunas características de la invención que, con fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una sola modalidad (mientras que se
15 pretende que las modalidades estén combinadas como si estuvieran escritas como dependientes y múltiples). Por el contrario, diversas características de la invención que, para ser breves, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

20

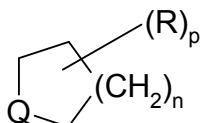
En varias partes de la presente memoria descriptiva se divulgan sustituyentes de los compuestos de la invención en grupos o intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por
25 ejemplo, se pretende que el término "alquilo C₁₋₆" describa específicamente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "de n miembros" donde n es un entero describe típicamente a un número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo
30 heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

35

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede tener un resto diferente seleccionado

independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe que una estructura tiene dos grupos R que están presente simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados independientemente de los grupos definidos para R. En otro ejemplo, cuando se designa un sustituyente opcionalmente múltiple en la forma:



entonces debe entenderse que el sustituyente R puede aparecer p cantidad de veces en el anillo y R puede ser un resto distinto en cada aparición. Debe entenderse que cada grupo R puede remplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de anillo, lo que incluye uno o ambos átomos de hidrógeno $(CH_2)_n$. Además, en el ejemplo que antecede, si tuviese que definirse la variable Q para incluir hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH_2 , NH, etc., cualquier sustituyente flotante, tal como R en el ejemplo que antecede, puede remplazar un hidrógeno de la variable Q así como también un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

Tal como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido. Tal como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que el átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia.

Tal como se usa en la presente, el término "alquilo C_{n-m} " usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, con átomos de carbono de n a m. En algunas modalidades el grupo alquilo contiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilo-1-butilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilopropilo y similares.

Tal como se usa en la presente, "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa en la presente, el término "haloalquilo C_{n-m} ", empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene hasta $\{2(n \text{ a } m)+1\}$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, los átomos halógenos son átomos de fluro. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

10 Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo C_{n-m} " usado solo o en combinación con otros términos hace referencia a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye grupos de alqueno y alquilo ciclizado y que tiene átomos de carbono de m a n miembros del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos
15 puenteados o fusionados). Uno o más átomos de carbono de un grupo cicloalquilo que forman un anillo pueden encontrarse opcionalmente sustituidos por oxo. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene de 3, 4, 5 o 6 miembros del anillo. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 miembros de anillo, de 3 a 5
20 miembros de anillo o de 3 a 4 miembros de anillo. En algunas modalidades el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-6} . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,
25 ciclohexadienilo, norbornilo, norpinilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo C_{n-m} -alquilo C_{o-p} ", utilizado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo de
30 fórmula -alqueno-cicloalquilo, donde la parte cicloalquilo tiene de n a m átomos de carbono y la parte alqueno tiene de o a p átomos de carbono. En algunas modalidades, la parte alqueno tiene de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas modalidades, la porción alqueno es metileno o etileno. En algunas modalidades, la porción alqueno es metileno. En algunas modalidades, la porción
35 cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros del anillo, de 3 a 5 miembros del anillo, o de 3 a 4 miembros del anillo o 3 miembros del anillo. En algunas modalidades el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades la parte cicloalquilo

es monocíclica. En algunas modalidades, la parte cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico.

Tal como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo de 4-6 miembros",
5 empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un anillo o sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenos como parte de la estructura del anillo, que tiene al menos un heteroátomo miembro del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo y que tiene 4, 5 o 6 miembros del anillo. Los grupos
10 heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos puenteados o fusionados). En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo es un anillo de 4 a 6,
15 un anillo de 5 a 6 miembros, un anillo de 6 miembros, un anillo de 5 miembros o un anillo de 4 miembros. Uno o más átomos de carbono o heteroátomos en el anillo del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un carbonilo, un N-óxido o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o puede cuaternizarse un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina,
20 pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y pirano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros es azetidina, pirrolidina o piperidina.

Tal como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo-alquilo C_{n-m} de 4-6
25 miembros", utilizado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo de fórmula -alquilenos-heterocicloalquilo, donde la parte heterocicloalquilo tiene 4, 5 o 6 miembros del anillo y la parte alquileno tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, la parte alquilenos tiene de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas modalidades, la parte alquilenos es metileno. En
30 algunas modalidades, la parte heterocicloalquilo tiene de 4 a 6 miembros del anillo, de 5 a 6 miembros del anillo o 5 miembros del anillo. En algunas modalidades el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades la parte heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas modalidades, la parte heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4-6
35 miembros.

Tal como se utiliza en la presente, la aparición del término “bicíclico” antes del nombre de un resto indica que el resto tiene dos anillos fusionados.

5 Tal como se utiliza en la presente, la aparición del término “monocíclico” antes del nombre de un resto indica que el resto tiene un único anillo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (*por ejemplo*, que tiene uno o más estereocentros). A menos que se indique lo contrario se pretenden todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros.

10 Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente inactivas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis

15 estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y tales isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas

20 isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante numerosos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo de método incluye la recrystalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es

25 un ácido de formación de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido diabenzoyltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, como el ácido β-

30 canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbenzilamina (por ejemplo, las formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

35

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante la elución en una columna llena con un agente de resolución ópticamente activado

(por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas surgen del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tiene la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares quetona - enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama - lactima, pares enamina - imina, y formas anulares donde el 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 bloqueadas estéricamente en una forma mediante sustitución apropiada.

15

Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o en los compuestos 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 modalidades, 1, 2 o 3 grupos de CH₂ en el anillo de azetidina de la Fórmula I se reemplazan por un grupo CHD o CD₂. En algunas modalidades, 1, 2 o 3 grupos de CH₂ o CH en el anillo de piperidina de la Fórmula I se reemplazan por un grupo CHD, CD₂ o CD, respectivamente. En algunas modalidades, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de CH₂ o CH en el anillo de piperidina de la Fórmula I se reemplazan por un grupo CHD, CD₂ o CD, respectivamente.

20

25

El término "compuesto", tal como se usa en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

30

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden aparecer junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, en la forma de hidratos o solvatos) o pueden estar aislados.

35

En algunas modalidades, los compuestos de la invención o las sales de estos, están sustancialmente aislados. "Sustancialmente aislado" significa que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el

cual se formó o detectó. Una separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sales de estos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del buen criterio médico, para ser usado en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo aceptable.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "t.a.", tal como se usan en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del recinto en el cual la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos donde se modifica el compuesto principal convirtiendo un resto de base o ácido existente en su forma salina. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto principal formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto principal que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base adecuados en agua o en un

solvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente incluyen formas de N-óxido.

10 **Síntesis**

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales y N-óxidos de estos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquier variedad de vías sintéticas posibles, como las de los Esquemas más adelante. Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o productos en las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, un experto puede seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores pueden encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey (2007) que se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Las reacciones se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia

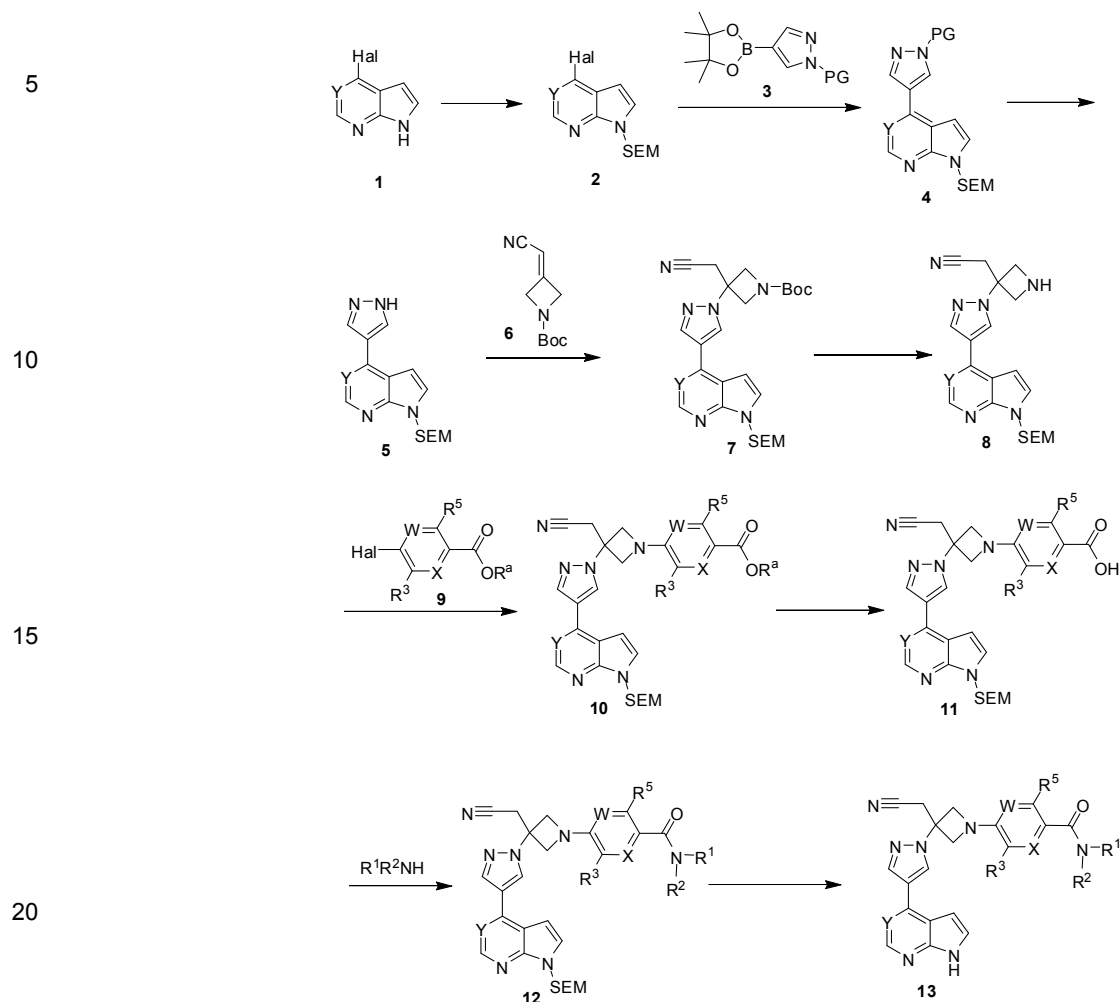
magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, visible por UV) o espectrometría de masas, o por métodos de cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

5

Puede prepararse una serie de derivados de arilamida **13** (Y puede ser N, CH o CR^7 ; W puede ser N o CR^6 y X puede ser N o CR^4) de acuerdo con el procedimiento detallado en el Esquema 1. Puede lograrse un compuesto **2** biciclo-hetero protegido mediante la reacción del compuesto **1** biciclo-hetero correspondiente con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (SEMCl) en presencia de la base adecuada tal como NaH en DMF. El acoplamiento de Suzuki del compuesto **2** biciclo-hetero con el ácido borónico **3** adecuado produce el correspondiente compuesto **4**. Puede eliminarse el grupo protector (PG) en el compuesto **4** para dar el compuesto **5** mediante hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono en el caso de que PG = Cbz o en el caso de que PG = Boc mediante tratamiento con ácido tal como, de modo no taxativo, ácido trifluoroacético (TFA) o HCl en un solvente adecuado tal como, de modo no taxativo, diclorometano (DCM), metanol, dioxano o una combinación de ambos solventes, o con una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio en metanol caliente. La adición de Michael de **5** con α,β -nitrilo no saturado **6** puede proporcionar el aducto **7**. La eliminación del grupo Boc en **7** proporciona el derivado de amina **8** que puede convertirse al éster arilo **10** correspondiente mediante la reacción con éster arilácido sustituido con halo **9** en presencia del catalizador adecuado tal como, de modo no taxativo, BINAP [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno], Tol-BINAP [2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftaleno], Xantfos [4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno]. El éster arilo **10** puede hidrolizarse al ácido **11** correspondiente mediante un metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El acoplamiento del ácido **11** con una amina adecuada puede proporcionar una arilamida **12** al utilizar un reactivo de acoplamiento tal como, de modo no taxativo, BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC o CDI. La eliminación del grupo protector SEM en **12** para proporcionar el derivado de arilamida **13** puede lograrse mediante el tratamiento con un ácido tal como BF_3 o TFA, y seguido por el tratamiento con una amina tal como etilendiamina o amoníaco.

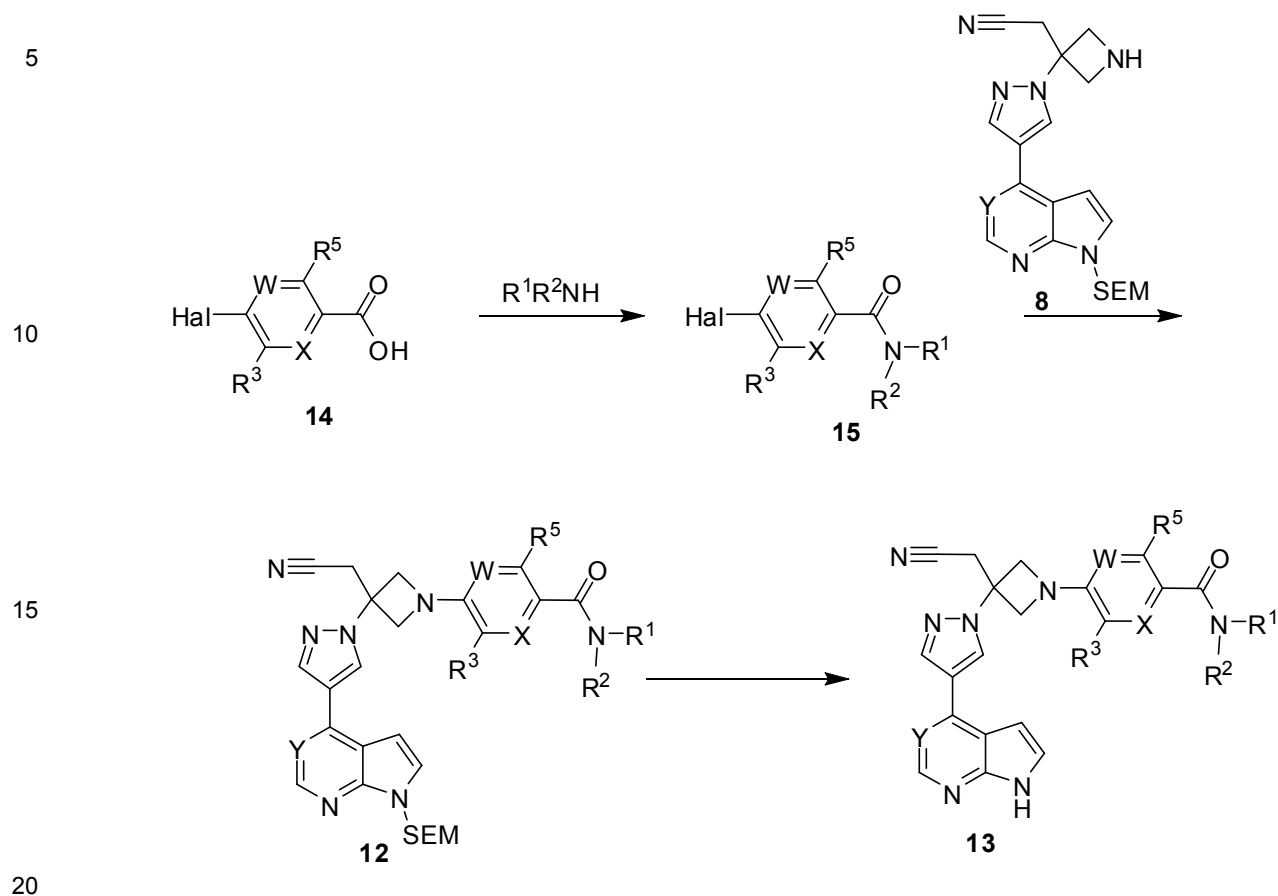
35

Esquema 1



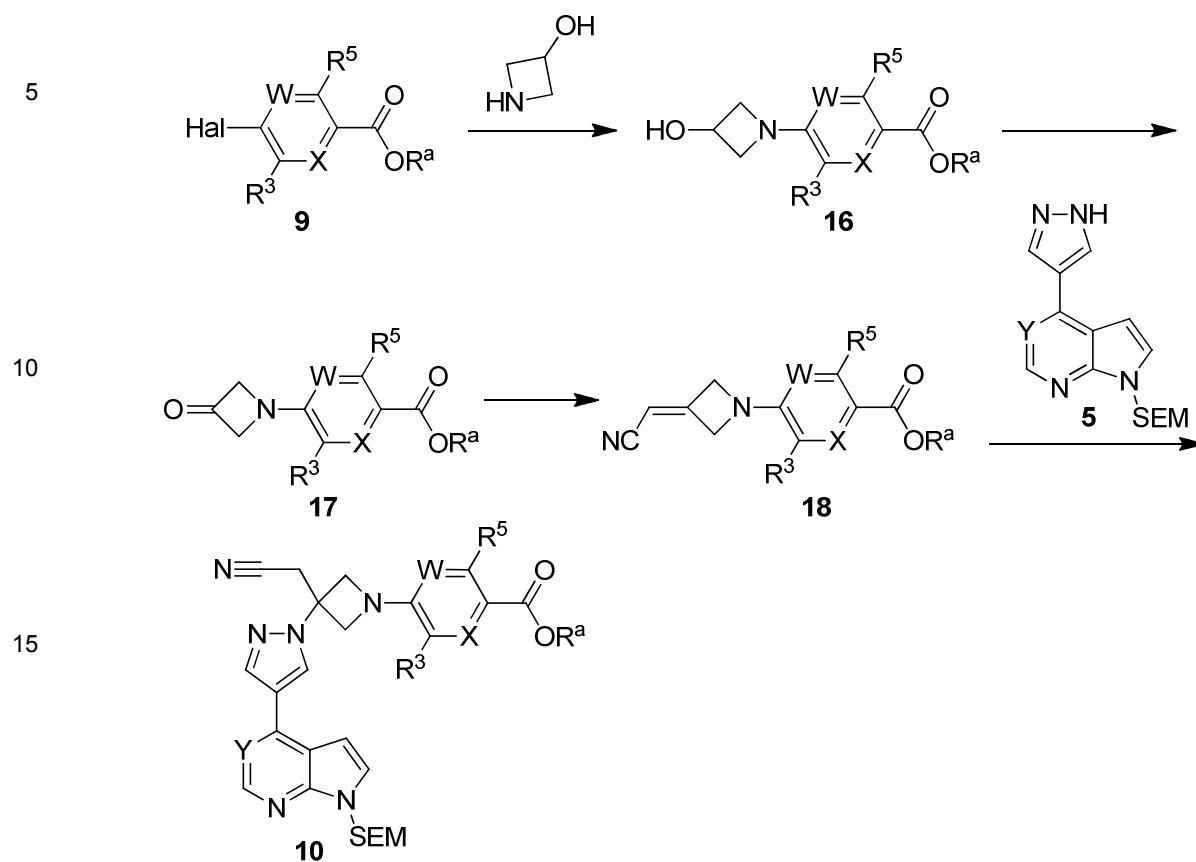
De manera alternativa, los derivados de arilamida **13** pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento que se detalla en el Esquema 2. Puede convertirse convenientemente un ácido aromático **14** en la amida correspondiente **15** mediante el uso del reactivo de acoplamiento amida tal como BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC o CDI. La aminación aromática de **8** con la amida **15** para producir **12** puede registrarse en forma similar a aquellas descritas anteriormente en presencia de un catalizador adecuado, tal como, de modo no taxativo, BINAP [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno], Tol-BINAP [2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftaleno], Xantfos [4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno]. La eliminación del grupo protector SEM en **12** puede proporcionar la arilamida **13** tal como se describió anteriormente.

Esquema 2



Se puede preparar una serie de derivados de ariléster **10** de acuerdo con los
Métodos descritos en el Esquema 3. El remplazo del grupo saliente Hal (Hal
25 puede ser halógeno, OTs o OTf) en **9** por 3-hidroazetidina para producir el
compuesto **16** puede lograrse en condiciones térmicas en un solvente adecuado
tal como, de modo no taxativo, DMSO, dioxano, DMF o NMP en presencia de una
base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de sodio; o
en condiciones de reacción de N-arilación de tipo Ullmann catalizada con cobre al
30 utilizar yoduro de cobre (I) y carbonato de potasio; o en condiciones de reacción
que forma un enlace C-N catalizado con paladio utilizando Xantfos [4,5-
bis(difenilfosfino)-9,9-dimetnilxanteno], BINAP [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] o
P(o-Tol)3 [tri(o-tolil)fosfina] como ligando y carbonato de potasio o carbonato de
cesio o terc-butóxido de potasio como base. α,β -nitrilo no saturado **18** puede
35 obtenerse mediante la reacción de Wittig de dietil cianometilfosfato con cetona **17**
que puede conseguirse por oxidación de Swern de **16**. La adición de Michael de **5**
con α,β -nitrilo no saturado **18** puede proporcionar el aducto **10**.

Esquema 3



20

De manera similar, pueden prepararse una serie de derivados de aril amida **12** de acuerdo con los procedimientos detallados en el Esquema 4. El éster arilo **16** puede hidrolizarse al ácido **19** correspondiente mediante un metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El ácido **19** puede transferirse a arilamida **20** mediante una reacción con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, de modo no taxativo, BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC o CDI. La oxidación Swern de **20** puede producir la cetona **21** correspondiente que puede convertirse a α,β -nitrilo no saturado **22** mediante la reacción de Wittig con dietil cianometilfosfato. La adición de Michael de **5** con α,β -nitrilo no saturado **21** puede proporcionar el aducto **12**.

25

30

35

resultado o contribuir a los estados de enfermedad. Por ejemplo, los niveles de IL-6 son elevados en la artritis reumatoide, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonesca, J.E. et ál., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Debido a las señales de IL-6, al menos en parte, a través de JAK1, que

 5 antagonizan con IL-6 directa o indirectamente a través de la inhibición de JAK1 se espera que se proporcionen beneficios clínicos (Guschin, D., N., et ál *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et ál. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres JAK1 muta, lo que resulta en el crecimiento y la supervivencia de células tumorales de constitución no deseable (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci USA*.

 10 106:9414-8, 2009; Flex E., et ál. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunitarias y cánceres, los niveles sistémicos elevados de las citocinas inflamatorias que activan JAK1 pueden también contribuir a la enfermedad y/o a los síntomas asociados. Por lo tanto, los pacientes con tales enfermedades podrían beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores

 15 selectivos de JAK1 pueden ser eficaces a la vez que evitan los efectos potencialmente no deseables e innecesarios de la inhibición de otras cinasas de JAK.

Los inhibidores selectivos de JAK1, en relación con otras cinasas de JAK, pueden

 20 presentar múltiples ventajas terapéuticas sobre los inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, una cantidad de citocinas y factores de crecimiento importantes emiten una señal a través de JAK2, estos incluyen, por ejemplo, eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo) (Parganas E, et ál. *Cell*. 93:385-95, 1998). Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de

 25 glóbulos rojos; por lo tanto, una insuficiencia de señalización dependiente de Epo puede resultar en números reducidos de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, cumple una función fundamental en el control de la proliferación y maduración de megacariocitos, las células a partir de las cuales se

 30 producen las plaquetas (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, la señalización de Tpo reducida disminuiría la cantidad de megacariocitos (megacariocitopenia) y reduciría el recuento plaquetario (trombocitopenia). Esto puede provocar un sangrado no deseado y/o sin control. La inhibición reducida de

 otros JAK, como JAK3 y Tyk2 puede también ser deseable ya que los humanos

 35 que carecen de la versión funcional de estas cinasas han demostrado que padecen numerosas enfermedades como inmunodeficiencia combinada grave o síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et ál. *Immunity* 25:745-55,

2006; Macchi P, et ál. Nature. 377:65-8, 1995). Por lo tanto, un inhibidor de JAK1 con afinidad reducida con otros JAK presentaría ventajas significativas sobre un inhibidor menos selectivo con respecto a los efectos colaterales reducidos que implican la supresión inmunitaria, la anemia y trombocitopenia.

5

Otro aspecto de la presente invención pertenece a métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con JAK en un individuo (por ej., paciente) administrándole al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una

10

composición farmacéutica de este.
Una enfermedad asociada con JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionado con la expresión o actividad del JAK, lo que incluye la sobreexpresión y/o los niveles de actividad anormales. Una enfermedad relacionada con JAK también puede incluir cualquier

15

enfermedad, trastorno o afección que se puede prevenir, mejorar o curar mediante la modulación de la actividad de JAK.

Los ejemplos de enfermedades relacionadas con JAK incluyen enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, que incluyen, por ejemplo, el rechazo del

20

trasplante de órganos (por ej., rechazo del aloinjerto y enfermedad del injerto contra huésped).

Los ejemplos adicionales de las enfermedades relacionadas con JAK incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad

25

inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y similares. En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es una epidermólisis

30

bullosa autoimmunitaria tal como pemphigus vulgaris (PV) o penfigoide bulloso (BP).

Los ejemplos adicionales de enfermedades relacionadas con JAK incluyen afecciones alérgicas tales como asma, alergias a la comida, dermatitis

35

eczematosa, dermatitis de contacto, dermatitis atópica (eczema atópica) y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades relacionadas con JAK incluyen enfermedades virales tales como Virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B,

Hepatitis C, VIH, HTLV 1, Virus de Varicella-Zoster (VZV) y Virus del Papiloma Humano (HPV).

Los ejemplos adicionales de enfermedades relacionadas con JAK incluyen
5 enfermedades relacionadas con recambio de cartílagos, por ejemplo, artritis
gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpatética refleja,
algodistrofia, síndrome de Tietze, atropatía costal, osteoartritis deformans
endémica, enfermedad de Meleni, enfermedad de Handigodu, degeneración que
resulta de la fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, escleroderma o espondilitis
10 anquilosante.

Los ejemplos adicionales de enfermedad asociada con JAK incluyen
malformaciones de cartílago congénitas, lo que incluye condrodisplasia hereditaria,
condrodisplasias y pseudcondrodisplasias (por ejemplo, microtia, entia y
15 condrodisplasia metafisaria).

Los ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones relacionadas con JAK
incluyen trastornos de la piel tales como la psoriasis (por ejemplo, la psoriasis
vulgaris), la dermatitis atópica, erupción de la piel, irritación de la piel,
20 sensibilización en la piel (por ejemplo, dermatitis por contacto, dermatitis alérgica
por contacto). Por ejemplo, la aplicación tópica de determinadas sustancias,
incluyendo algunos productos farmacéuticos, pueden ocasionar sensibilización de
la piel. En algunas modalidades, la coadministración o administración posterior de
al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que ocasiona
25 sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de dicha dermatitis o
sensibilización no deseada. En algunas modalidades, el trastorno en la piel se
trata mediante administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la
invención.

30 En modalidades adicionales, la enfermedad relacionada con JAK es un cáncer, lo
que incluye a aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de
próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico,
cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de
tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman,
35 leiomioma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo,
linfoma, leucemia, como la leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia
mielógena aguda (AML) o mieloma múltiple) y cáncer en la piel tal como linfoma

cutáneo de células T (CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Los ejemplos de CTCL incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

En algunas modalidades, los inhibidores JAK descritos en la presente, o en
5 combinación con otros inhibidores JAK, tal como los que se informan en la patente estadounidense serie n.º 11/637,545, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia, pueden utilizarse para tratar cánceres relacionados con inflamación. En algunas modalidades, el cáncer está relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas modalidades, la enfermedad
10 inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa. En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn. En algunas modalidades, el cáncer relacionado con la inflamación es cáncer relacionado con colitis. En algunas modalidades, el cáncer relacionado con la inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico, tumor
15 carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), adenocarcinoma, cáncer de intestino delgado o cáncer de recto.

Las enfermedades relacionadas con JAK pueden incluir adicionalmente aquellas caracterizadas por la expresión de: los mutantes de JAK2, como aquellos que
20 tienen al menos una mutación en el dominio pseudo-cinasa (por ej., JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tienen al menos una mutación fuera del dominio pseudo-cinasa; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes del receptor de eritropoyetina (EPOR) o expresión desregulada de CRLF2.

25 Las enfermedades relacionadas con JAK pueden incluir adicionalmente trastornos mieloproliferativos (MPD) tal como policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (ET), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), enfermedad sistémica de mastocitos (SMCD) y similares. En algunas modalidades, el trastorno
30 mieloproliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF) o mielofibrosis post-policitemia vera (MF Post-PV) o mielofibrosis post-trombocitopenia esencial (MF Post-ET)). En algunas modalidades, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis con metalplasia mieloide (MMM). En algunas modalidades, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post-trombocitopenia
35 esencial (MF Post-ET). En algunas modalidades, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post-policitemia vera (MF Post-PV).

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar la psoriasis u otros trastornos de la piel mediante la administración de una formulación tópica que contiene un compuesto de la invención.

- 5 En algunas modalidades, los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden utilizar para tratar hipertensión pulmonar arterial.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos mediante la
10 administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, gran cantidad de agentes farmacéuticos generan reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionadas. Algunos agentes farmacéuticos de ejemplo que tienen tales efectos secundarios no deseados incluyen fármacos anticancerosos como gefitinib, cetuximab, erlotinib y
15 similares. Los compuestos de la invención pueden ser administradas en forma sistémica o tópica (por ejemplo, localizadas cerca de la zona de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, en forma simultánea o consecutiva) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico no deseado. En algunas modalidades, el compuesto de la invención puede ser administrado en
20 forma tópica junto con uno o más productos farmacéuticos, donde los otros productos farmacéuticos causan dermatitis por contacto, sensibilización alérgica por contacto o trastornos similares de la piel, cuando se aplican en forma tópica en ausencia de una formulación de la invención. Por consiguiente, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tópicas que contienen el compuesto de la
25 invención y un agente farmacéutico adicional que puede ocasionar dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

Las enfermedades adicionales relacionadas con JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen
30 sarcoidosis, enfermedades oculares inflamatorias (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o una enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores, lo que incluye la nariz y senos como rinitis o sinusitis o de las vías respiratorias inferiores, que incluye la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares),
35 miopatía inflamatoria como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias. En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria del ojo es blefaritis.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar lesiones por isquemia-reperfusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como apoplejía o paro cardíaco. Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden utilizar
5 adicionalmente para tratar un estado de la enfermedad causado por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones luego de una cirugía de bypass o estados endotóxicos crónicos que contribuyen a una insuficiencia cardíaca crónica). Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como las que resultan de o están asociadas
10 con el cáncer. Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar restenosis, esclerodermatitis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar afecciones relacionadas con hipoxia o astrogliosis tal como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véase, por ej., Dudley, A.C. *et*
15 *ál. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. *et ál. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2, los cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar para tratar la enfermedad de Alzheimer.

20 Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden utilizarse adicionalmente para tratar otras enfermedades inflamatorias como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y choque séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden usar adicionalmente
25 para tratar la gota y tamaño aumentado de la próstata debido a, por ej., hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

Enfermedades relacionadas con JAK adicionales incluyen enfermedades de resorción ósea tal como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea puede estar
30 relacionada también con otras afecciones tal como desequilibrio hormonal y/o terapia hormonal, enfermedad autoinmunitaria (por ej., sarcoidosis ósea) o cáncer (por ej., mieloma). La reducción de la resorción ósea debido a los inhibidores de JAK puede ser de alrededor de 10 %, alrededor de 20 %, alrededor de 30 %, alrededor de 40 %, alrededor de 50 %, alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 % o alrededor de 90 %.

En algunas modalidades, los inhibidores de JAK descritos en la presente se pueden utilizar para tratar un trastorno del ojo seco. Tal como se usa en la presente, "trastorno del ojo seco" pretende abarcar las enfermedades listadas en un informe oficial reciente del Dry Eye Workshop (DEWS), que define al ojo seco
5 como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y superficie ocular que da como resultado síntomas de incomodidad, molestia visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Está acompañada de osmolaridad aumentada de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular". Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the
10 Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92, abril de 2007, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, el trastorno de ojo seco se selecciona del trastorno de ojo seco evaporativo u ojo seco por falta de secreción acuosa (ADDE) o combinaciones adecuadas de estos. En algunas
15 modalidades, el trastorno de ojo seco es ojo seco-síndrome de Sjogren (SSDE). En algunas modalidades, el trastorno de ojo seco es ojo seco no asociado con el síndrome de Sjogren (NSSDE).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar
20 conjuntivitis, uveítis (incluyendo uveítis crónica), corioditis, retinitis, ciclitis, escleritis, episcleritis o iritis; tratar la inflamación o el dolor relacionado con el trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (queratomileusis subepitelial asistida por láser); inhibir la pérdida de acuidad visual relacionada con el trasplante de
25 córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva o LASEK; o inhibir el rechazo del trasplante en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 Adicionalmente, los compuestos de la invención, o en combinación con otros inhibidores JAK, tales como los que se informan en la patente estadounidense serie n.º 11/637,545, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia, pueden utilizarse para tratar disfunciones respiratorias o fallos asociados a una infección viral, tal como la gripe y SARS.

35

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto tal como se describe en cualquiera de las modalidades de la presente, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, para utilizarse en un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona el uso de un compuesto tal como se describe en cualquiera de las modalidades de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para utilizarse en un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto tal como se describe en cualquiera de las modalidades de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizarse en un método para modular JAK1. En algunas modalidades, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto tal como se describe en cualquiera de las modalidades de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento que se utilizará en un método para modular JAK1.

Tal como se usa en la presente, el término "poner en contacto" hace referencia a unir los restos indicados en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" un JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene un JAK, así como también, por ejemplo, introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación purificada o celular que contiene JAK.

Tal como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usados de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional de la salud. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg o de alrededor de 10 mg a alrededor de 500 mg.

Tal como se usa en la presente, el término "para tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, 5 detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) y (2) mejora de la enfermedad; por ejemplo, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como la disminución de la gravedad de la enfermedad. En una modalidad, para 10 tratar o tratamiento incluye prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aun no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad.

15 ***Terapias de combinación***

Es posible emplear uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK 20 tales como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia u otros agentes se pueden utilizar en combinación con los compuestos descritos en la presente para tratar enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con JAK. El o los agentes farmacéuticos adicionales pueden ser administrados a un paciente de manera 25 simultánea o consecutiva.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ej., bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y 30 similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tal como dexametasona o prednisona.

35 Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, de los géneros y especies descritas en la patente estadounidense N° 5,521,184, WO 04/005281 y N.º de serie

estadounidense 60/578,491, ambas se incorporan en sus totalidades a la presente mediante esta referencia.

Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sus sales
5 farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120, todos los cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos y sus sales
10 farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en WO 00/09495, WO 05/028444, los cuales se incorporan a la presente en sus totalidades mediante esta referencia.

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

20 En algunas modalidades, es posible utilizar uno o más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más inhibidores de cinasa adicionales que incluyen imatinib, en particular para el tratamiento de pacientes con resistencia a imatinib u otros inhibidores de cinasa.

25 En algunas modalidades, se pueden usar uno o más inhibidores de JAK de la invención en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como mieloma múltiple y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin la exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos
30 adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, de modo no taxativo, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos sinérgicos o aditivos son resultados
35 deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Asimismo, la resistencia de células de mieloma múltiple con respecto a agentes, tal como dexametasona, puede ser reversible tras el

tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única o continua, o los agentes se pueden administrar simultánea o consecutivamente como formas de dosificación separadas.

5

En algunas modalidades, se administra un corticosteroide, tal como dexametasona, a un paciente en combinación con al menos un inhibidor de JAK donde la dexametasona se administra intermitentemente en oposición a la forma continua.

10

En algunas modalidades adicionales, se pueden administrar combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre.

15

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

20

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

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

25

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (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 (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolan-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma),
 30 voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de la resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis

35

Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritina (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonato, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrex®), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasa o talidomida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, un agonista colinérgico, un modulador del receptor de TRP-1, un bloqueador del canal de calcio, un secretago de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un agonista del receptor de P2Y2, un agonista del receptor muscarínico, un inhibidor de mTOR, otro inhibidor de JAK, un inhibidor de la cinasa Bcr-Abl, un inhibidor de la cinasa FLT-3, un inhibidor de la cinasa RAF, un inhibidor de la cinasa FAK como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclinas (por ejemplo, minociclina o doxiciclina). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se une a FKBP12.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente alquilante o agente de reticulación de ADN; un agente anti-metabolito/demetilante (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina o azacitidina); una terapia antihormonal (por ejemplo, antagonistas receptores de hormonas, SERMs o inhibidor de la aromatasa); un inhibidor mitótico (por ejemplo, vincristina o paclitaxel); un inhibidor de la topoisomerasa (I o II) (por ejemplo, mitoxantrona e irinotecán); un inductor apoptótico (por ejemplo, ABT-737); una terapia de ácido nucleico (por ejemplo, antisentido o ARNi); ligandos de receptores nucleares (por ejemplo, agonistas y/o antagonistas: ácido transretinoico total o bexaroteno); agentes de direccionamiento epigenéticos como inhibidores de histona deacetilasa (por ejemplo, vorinostat), agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina); reguladores de la estabilidad proteica como inhibidores de Hsp90, ubiquitina y/o moléculas de conjugación o no conjugación similares a la ubiquitina; o un inhibidor de EGFR (erlotinib).

35

En algunas modalidades, el o los agentes terapéuticos adicionales son gotas oculares emolientes (también conocidas como "lágrimas artificiales"), que

incluyen, de modo no taxativo, composiciones que contienen polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o celulosa de carboximetilo. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento del ojo seco compensando la capacidad reducida de humectación y lubricación de la película lagrimal. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico, como N-acetil-cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y, por lo tanto, disminuir la viscosidad de la película lagrimal.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional incluye un agente antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, anti-inflamatorio que incluye anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglicósidos como amicacina, gentamicina, tobramicina, esterptomicina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas 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; betalactamas; cafalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenac; flurbiprofeno; ketorolac; suprofen; cromolín; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina o antibiótico de azalida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de una o más cinasas Pim. El segundo agente terapéutico en los métodos y composiciones de la presente invención puede ser un agente activo, tal como un compuesto químico o una macromolécula o un biopolímero, que inhibe al menos una cinasa de Pim, tal como Pim-1, Pim-2 o Pim-3. En algunas modalidades, el inhibidor de Pim inhibe Pim-1. En algunas modalidades, el inhibidor de Pim inhibe Pim-2. En algunas modalidades, el inhibidor de Pim inhibe Pim-3. En algunas modalidades, el inhibidor de Pim inhibe Pim-1, Pim-2 y Pim-3. En algunas modalidades, el inhibidor de Pim es selectivo para uno o más Pims por encima de otras cinasas. En modalidades adicionales, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-1 por encima de Pim-2 y Pim-3. En modalidades adicionales, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-2 por encima de Pim-1 y Pim-3. Aun en modalidades adicionales, el inhibidor de Pim es un inhibidor selectivo de Pim-3 por encima de Pim-1 y Pim-2.

Un inhibidor de Pim selectivo generalmente inhibe la diana de cinasa Pim para la que es selectivo con más potencia que para la diana contra la que es selectivo. En algunas modalidades, la selectividad puede ser al menos alrededor de 2, al menos
 5 alrededor de 3, al menos alrededor de 5, al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 20, al menos alrededor de 50 o al menos alrededor de 100 veces. La potencia se puede medir mediante uno o más ensayos in vitro, tal como los ensayos que se proporcionan más adelante en los Ejemplos.

10 El ejemplo de inhibidores de cinasa Pim incluye los compuestos descritos en las patentes estadounidenses N.º 7,750,007, WO 2011/057784, WO 2011/029802, WO 2010/026121, WO 2010/026122, WO 2010/026124, WO 2010/022081, WO 2010/022076, WO 2010/001169, WO 2010/000978, WO 2009/064486, WO 2009/109576, WO 2008/106692, WO 2008/124323 (US 2010/029633), WO
 15 2008/082840 (US 2008/161578), WO 2008/082839 (publicación de solicitud de patente estadounidense N.º 2008/161559), WO 2008/058126 (patente estadounidense N.º 7,750,007), y WO 2008/022164 (solicitud de patente estadounidense No. 2010/210627), cada una de las cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

20

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como fármacos, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se
 25 pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de vías, dependiendo de si se desea tratamiento sistémico o local y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas de mucosa incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ej., mediante
 30 inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye una inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una dosis
 35 de bolo única, o puede ser, por ejemplo, mediante bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas,

supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesantes y similares, farmacéuticos y convencionales, pueden ser necesarios o deseables.

- 5 La invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más portadores (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al preparar las composiciones de la
- 10 invención, el ingrediente activo comúnmente se mezcla con un excipiente, se diluye por medio de un excipiente o se rodea dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto,
- 15 las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles
- 20 envasados.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler

25 hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, se puede ajustar el tamaño de partícula mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

- 30 Los compuestos de la invención se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos, tal como molienda húmeda, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones de los compuestos divididas finamente (nanopartículas) se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica,
- 35 por ejemplo, véase Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente:

5 agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del

10 ingrediente activo luego de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y al menos un compuesto descrito en la

15 presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina silicificada comprende alrededor de 98 % de celulosa microcristalina y alrededor de 2 % de dióxido de silicio p/p.

En algunas modalidades, la composición es una composición de liberación

20 sostenida que comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un componente seleccionado de

25 celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, e hidroxipropil metilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un

30 compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende adicionalmente estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas modalidades, el monohidrato de lactosa es Fast-flo

35 316™. En algunas modalidades, la hidroxipropil metilcelulosa es hidroxipropil metilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropil metilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas

modalidades, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas modalidades, se utiliza un proceso de granulación húmeda para producir la composición. En algunas modalidades, se utiliza un proceso de granulación seca para producir la composición.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 1.000 mg (1 g), más comúnmente alrededor entre 100 mg y alrededor de 500 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis contiene alrededor de 10 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis contiene alrededor de 50 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis contiene alrededor de 25 mg del ingrediente activo. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto abarca compuestos o composiciones que contienen alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg, alrededor de 15 mg a alrededor de 20 mg, alrededor de 20 mg a alrededor de 25 mg, alrededor de 25 mg a alrededor de 30 mg, alrededor de 30 mg a alrededor de 35 mg, alrededor de 35 mg a alrededor de 40 mg, alrededor de 40 mg a alrededor de 45 mg o alrededor de 45 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención contienen de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto abarca compuestos o composiciones que contienen alrededor de alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 400 mg o alrededor de 450 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto abarca compuestos o composiciones que
5 contienen alrededor de 500 mg a alrededor de 550 mg, alrededor de 550 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 600 mg a alrededor de 650 mg, alrededor de 650 mg a alrededor de 700 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 750 mg, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg, alrededor de 800 mg a alrededor de 850 mg, alrededor de 850 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 900 mg a
10 alrededor de 950 mg o alrededor de 950 mg a alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo,
15 se comprenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinado normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

20

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas
25 composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme a través de toda la composición de modo que se pueda subdividir fácilmente la composición en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del
30 tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, alrededor de 0,1 a alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o estar compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que
35 logra la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, este último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos

componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Se pueden utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos
5 materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y las
10 composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

15 Las composiciones para la inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describió
20 anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse utilizando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador o puede acoplarse el dispositivo nebulizador a una cubierta protectora de una
25 máscara facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de soluciones, suspensiones o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales.
30 En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrofóbicos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones de portadores de cremas pueden ser a base de agua en combinación con glicerol y uno o más componentes adicionales, por ejemplo,
35 glicerolmonoestearato, glicerolmonoestearato-PEG y alcohol cetílico estearílico. Los geles pueden formarse utilizando alcohol isopropílico y agua, de manera adecuada en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol,

hidroxietil celulosa, y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor de 0,1; al menos alrededor de 0,25; al menos alrededor de 0,5; al menos alrededor de 1; al menos alrededor de 2 o al menos alrededor de 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones
5 tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará
10 dependiendo de lo que se administre, el objetivo de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones.
15 Las cantidades eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que esté siendo tratada, así como la opinión del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

20 Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso como están o liofilizarse, estando la preparación liofilizada
25 combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto en general estará entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y aún más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes antes mencionados darán como resultado la formación de sales farmacéuticas.

30

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y estado del paciente y la opinión del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la
35 invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos

de la invención pueden proporcionarse en una solución reguladora fisiológica acuosa que contiene alrededor de 0.1 a alrededor de 10% p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran entre alrededor de 1 µg/kg y alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosificación se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de dichas variables, como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba in vitro o de modelos animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales, tales como, quimioterapéuticos, esteroideos, compuestos antiinflamatorio o inmunodepresores, cuyos ejemplos están enumerados anteriormente en la presente.

En algunas modalidades, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como una composición oftálmica. Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos comprenden la administración del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador oftálmicamente aceptable. En algunas modalidades, la composición oftálmica es una composición líquida, composición semisólida, inserto, película, micropartículas o nanopartículas.

En algunas modalidades, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas modalidades, la composición oftálmica es una composición semisólida. En algunas modalidades, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, de modo no taxativo, composiciones líquidas y semisólidas. En algunas modalidades, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas modalidades, la composición tópica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, un ungüento o un gel. En algunas modalidades, la composición oftálmica se aplica tópicamente en la parte delantera del ojo, debajo del párpado superior, en el párpado inferior y en el fondo de saco. En algunas modalidades, la composición oftálmica es esterilizada. La esterilización puede llevarse a cabo mediante técnicas como filtración esterilizante de la solución o mediante el calentamiento de la solución en la ampolla, lista para su

uso. Las composiciones oftálmicas de la invención pueden contener adicionalmente excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Los ejemplos de dichos excipientes son agentes conservantes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

Tal como se usa en la presente, el término "portador oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que puede contener y liberar el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este y que es compatible con el ojo. En algunas modalidades, el portador oftálmicamente aceptable es agua o una solución o suspensión acuosa pero también incluye aceites como los utilizados para fabricar ungüentos y matrices de polímero como las utilizadas en insertos oculares. En algunas modalidades, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones oftálmicas líquidas, que incluyen ungüentos y suspensiones, pueden tener una viscosidad adecuada para la vía de administración seleccionada. En algunas modalidades, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el intervalo de entre alrededor de 1.000 y alrededor de 30.000 centipoises.

En algunas modalidades, las composiciones oftálmicas pueden comprender adicionalmente uno o más tensioactivos, adyuvantes, soluciones reguladoras, antioxidantes, reguladores de la tonicidad, conservantes (por ej., EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, policuaternio-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ej., carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, glicol 400, propilenglicol hidroximetilcelulosa, hidroxipropil guar, ácido hialurónico e hidroxipropilcelulosa) y similares. Los aditivos en la formulación pueden incluir, de modo no taxativo, 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) en general no contienen constituyentes fisiológica u oftalmológicamente perjudiciales. En algunas modalidades, en la composición se usa agua purificada o desionizada. El pH se puede ajustar agregando cualquier ácido, base o solución reguladora fisiológica u oftalmológicamente aceptable que regula el pH, dentro del intervalo de alrededor de 5,0 y 8,5. Los ejemplos oftálmicamente aceptables de ácidos

incluyen 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, trometamina, trishidroximetilamino-metano y similares. Las sales y soluciones reguladoras
5 incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases anteriormente mencionados.

En algunas modalidades, los métodos involucran formar o proporcionar un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de agente terapéutico que no se elimina
10 rápidamente con las lágrimas u otro mecanismo de depuración del ojo. Esto hace que se encuentren presentes concentraciones altas continuas y constantes de agente terapéutico en el fluido en la superficie externa del ojo mediante una sola aplicación. Sin la intención de vincularse a ninguna teoría, se considera que la absorción y penetración puede depender tanto de la concentración de fármaco
15 disuelto y de la duración de contacto del tejido externo con el fluido que contiene el fármaco. Cuando el fármaco se retira mediante la depuración del fluido ocular y/o absorción en el tejido ocular, se proporciona más fármaco, por ej., se disuelve en el fluido ocular recargado desde el depósito. Por consiguiente, el uso de un depósito puede facilitar la carga del tejido ocular para agentes terapéuticos más
20 insolubles. En algunas modalidades, el depósito puede permanecer por hasta 8 horas o más. En algunas modalidades, las formas de depósito oftálmico incluyen, de modo no taxativo, suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos e insertos sólidos.

25 En algunas modalidades, la composición oftálmica es un ungüento o gel. En algunas modalidades, la composición oftálmica es un vehículo de administración basado en aceite. En algunas modalidades, la composición comprende una base de vaselina o lanolina a la que se agrega el ingrediente activo, generalmente de 0.1 a 2 % y excipientes. Las bases comunes pueden incluir, de modo no taxativo,
30 aceite mineral, petrolato y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el ungüento se aplica como una cinta sobre el párpado inferior.

En algunas modalidades, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas modalidades, el inserto oftálmico es biológicamente inerte, suave,
35 bioerosionable, viscoelástico, estable a la esterilización luego de la exposición a los agentes terapéuticos, resistente a las infecciones de bacterias transportadas por el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas

modalidades, el inserto comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ej., una matriz polimérica. En general, la matriz es un polímero y el agente terapéutico en general está dispersado allí o unido a la matriz polimérica. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser liberado lentamente desde la matriz mediante la disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas modalidades, el polímero es bioerosionable (soluble) y la velocidad de disolución puede controlar la velocidad de liberación del agente terapéutico dispersado allí. En otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se descompone, tal como, por hidrólisis para liberar así el agente terapéutico unido a esta o dispersado allí. En modalidades adicionales, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados por un recubrimiento polimérico adicional para controlar aún más la liberación. En algunas modalidades, el inserto comprende un polímero biodegradable, tal como, policaprolactona (PCL), un copolímero de acetato de etilen-vinilo (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nilón, o poli (dl-lactido-co-glicólido) (PLGA) o un copolímero de cualquiera de estos. En algunas modalidades, el agente terapéutico está dispersado en el material de matriz o dispersado en medio de la composición monomérica usada para realizar el material de matriz antes de la polimerización. En algunas modalidades, la cantidad de agente terapéutico es de entre alrededor de 0.1 y alrededor de 50 % o de entre alrededor de 2 y alrededor de 20 %. En modalidades adicionales, la matriz polimérica biodegradable o bioerosionable se usa para no tener que retirar el inserto utilizado. A medida que se degrada o disuelve el polímero biodegradable o bioerosionable, se libera el agente terapéutico.

En modalidades adicionales, el inserto oftálmico comprende un polímero, que incluye, de modo no taxativo, los descritos en Wagh, et ál., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Enero 2008), la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, el inserto comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ej., familia de polímeros Eudragit® de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetil siloxano), polietilenóxido, poli(lactido-co-glicólido), poli(2-hidroxietilmetacrilato), alcohol poli(vinílico) o poli(propilen fumarato). En algunas modalidades, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas modalidades, el inserto es un ácido poliacrílico del conjugado 450 kDa-cisteína.

En algunas modalidades, la composición oftálmica es una película oftálmica. Los polímeros adecuados para dichas películas incluyen, de modo no taxativo, los descritos en Wagh, et ál. (*ibid*). En algunas modalidades, la película es un lente de contacto blando, tales como los fabricados a partir de copolímeros de N,N-
 5 dietilacrilamida y ácido metacrílico reticulado con dimetacrilato de etilenglicol.

En algunas modalidades, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En algunas modalidades, las microesferas comprenden gelatina. En algunas modalidades, las microesferas se inyectan en el segmento posterior
 10 del ojo, espacio coroideo, en la esclerótica, por vía intraocular o subretinal. En algunas modalidades, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, de modo no taxativo, los descritos en Wagh, et ál. (*ibid*), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como, ácido
 15 poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido poliitacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) o ácido poli (láctico). En algunas modalidades, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas lipídicas sólidas.

20 En algunas modalidades, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas modalidades, la resina de intercambio iónico es una zeolita inorgánica o resina orgánica sintética. En algunas modalidades, la resina de intercambio iónico incluye, de modo no taxativo, las descritas en Wagh et ál. (*ibid*), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta
 25 referencia. En algunas modalidades, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas modalidades, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas modalidades, el agente terapéutico o un agente de
 30 suspensión polimérico se suspende en un medio acuoso. En algunas modalidades, las suspensiones poliméricas acuosas pueden formularse de modo que retengan la misma viscosidad o prácticamente la misma viscosidad en el ojo que tenían antes de la administración al ojo. En algunas modalidades, pueden formularse de modo que se produzca mayor gelación al entrar en contacto con el
 35 fluido lacrimógeno.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, marcados con fluoresceína, etc.) que se usan no solo en técnicas de imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejido, incluyendo el humano, y para identificar ligandos de JAK mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que posee una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra comúnmente en la naturaleza (es decir, que existe en la naturaleza). Los radionúclidos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen de modo no taxativo ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radioisótopo que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de JAK *in vitro* y ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o [sic] serán en general los más útiles. Para aplicaciones de radio-imagenología, en general, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán los más útiles.

Se deberá entender que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas modalidades, los radionucleidos se seleccionan del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas modalidades, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

La presente invención puede incluir adicionalmente métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos son conocidos en la técnica y un experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos que pueden aplicarse para los compuestos de la invención.

Un compuesto marcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de análisis para identificar/evaluar los compuestos. Por ejemplo, puede evaluarse la capacidad de un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado de unirse a JAK controlando la variación de su concentración cuando entra en contacto con JAK, realizando un seguimiento del marcado. Por ejemplo, puede evaluarse la capacidad de un compuesto de prueba (marcado) para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a un JAK (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto estándar de unirse al JAK está directamente correlacionada con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de análisis, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba y entonces se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos relacionados con JAK, tales como, cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., que serán evidentes para los expertos en la técnica. También pueden incluirse instrucciones en el kit, ya sea en forma de prospectos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, indicaciones para la administración y/o indicaciones para mezclar los componentes.

La invención se describirá más detalladamente mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para obtener básicamente los mismos resultados. Se descubrió que

los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo descrito más adelante.

EJEMPLOS

5

Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. La purificación preparativa por LC-MS de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se llevó a cabo en sistemas de fraccionamiento dirigido de masa de Waters. La configuración, protocolos y software de control básicos del equipo para el funcionamiento de estos sistemas se describen en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Los compuestos separados normalmente se sometieron a espectrometría de masas y cromatografía analítica de líquidos (LCMS) para verificar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Soluciones amortiguadoras: fase móvil A: TFA al 0.025 % en agua y fase móvil B: TFA al 0.025 % en acetonitrilo; gradiente de 2 % a 80 % de B en 3 minutos con una velocidad de flujo de 1.5 mL/minuto.

25

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una preparativa mediante cromatografía líquido de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con un detector MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas para la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

30

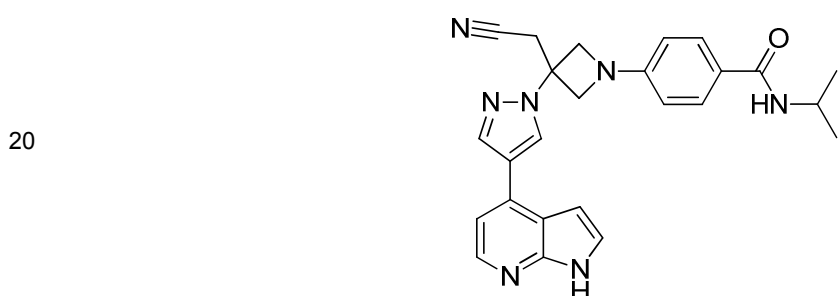
pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm, columna de 19 x 100 mm, que eluye con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0.1 % en agua y fase móvil B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific

35

Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

5 pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 µm, columna de 19 x 100 mm, que eluye con la fase móvil A: NH₄OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: NH₄OH al 0,15 % en acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase
10 "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

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



25 **Etap 1: 4-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzoato de etilo**

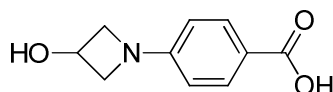


Una mezcla de 4-fluorobenzoato de etilo (0,841 g, 5,00 mmol, Aldrich: Cat. n.º 102644), clorhidrato de azetidin-3-ol (0,438 g, 4,00 mmol, Aldrich: Cat. n.º 680079) y carbonato de potasio (1,38 g, 9,98 mmol) en dimetil sulfóxido (4 mL) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con
35 acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato

de etilo en hexano (0-50 %) para proporcionar el producto deseado (0,643 g, 72,6 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 222,1.

Etapas 2: Ácido 4-(3-hidroxiazetidín-1-il)benzoico

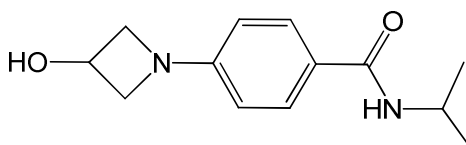
5



Se agitó una mezcla de 1-[4-(3-hidroxiazetidín-1-il)fenil]-2-metoxietanona (1,33 g, 6,00 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (504 mg, 12,0 mmol) en agua (4 mL)/metanol (3 mL)/tetrahidrofurano (6 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de HCl 3 N (~4 mL) hasta un pH de alrededor de 7, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (1,10 g, 94,9 %) que se utilizó directamente en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 194,1.

Etapas 3: 4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-N-isopropilbenzamida

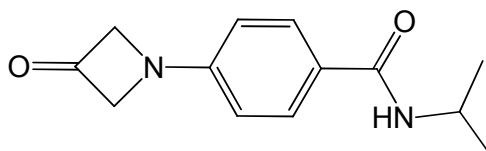
20



Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (4,64 g, 10,5 mmol, Aldrich: Cat. n.º 226084) se agregó a una mezcla de ácido 4-(3-hidroxiazetidín-1-il)benzoico (1,93 g, 10,0 mmol), 2-propanamina (4,26 mL, 50,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,88 g, 30,0 mmol) en diclorometileno (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (gradiente: 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (2,21 g, 94,3 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 235,1.

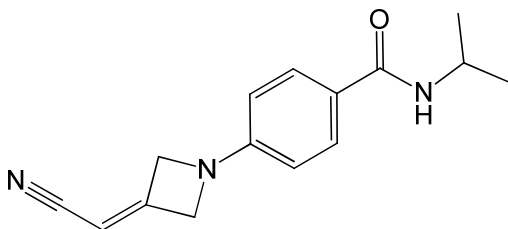
Etapas 4: N-isopropil-4-(3-oxoazetidín-1-il)benzamida

35



A una solución enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (1,05 mL, 12,4 mmol) en diclorometileno (20 mL) se agregó gota a gota dimetil sulfóxido (1,71 mL, 24,1 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. Luego se agregó una suspensión de 4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida (1,72 g, 7,34 mmol) en diclorometileno (20 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y luego se agregó trietilamina (7,04 mL, 50,5 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas adicionales. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró y concentró a presión reducida. Los precipitados se lavaron con éter y se recogieron mediante filtración para lograr el producto deseado (1,32 g, 77 %) que se utilizaron directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 233,1.

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

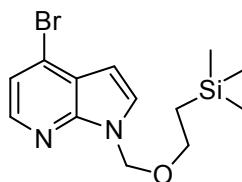


A una solución enfriada (a entre -6 y 0 °C) de terc-butoxido de potasio 1,0 M en tetrahydrofurano (7,10 mL, 7,10 mmol) se agregó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,20 mL, 7,43 mmol, Aldrich: Cat. n.º D91705) en tetrahydrofurano (10,0 mL) durante un período de 10 minutos y a entre -6 y 0 °C. La reacción se calentó y agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -6 °C. A la mezcla de reacción luego se agregó una solución de N-isopropil-4-(3-oxoazetidin-1-il)benzamida (1,30 g, 5,60 mmol) en tetrahydrofurano (10,0 mL) durante un período de 10 minutos. Durante este tiempo, la temperatura de la mezcla de reacción estuvo entre -5 y 0 °C. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se trató con éter. Los precipitados formados se recogieron mediante filtración para obtener 0,60 g del producto deseado. El licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con

acetato de etilo en hexano (gradiente: 30-80 %) para proporcionar el producto deseado (0,21 g). El producto total es 0,81 g (57 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 256,1.

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

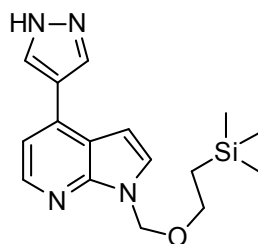
5



10 4-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10,0 g, 0,0508 mol, Aldrich: Cat. n.º 703451) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) y se enfrió bajo nitrógeno a 0 °C. Se agregó hidruro de sodio (3,00 g, 0,0750 mol, 60 % de dispersión en aceite mineral) en partes. La reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó lentamente cloruro de [β-(Trimetilsilil)etoxi]metilo (10,8 mL, 0,0609 mol, Aldrich: Cat. n.º 238902) a la
15 mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 45 minutos, y se dejó calentar a temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter etílico (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en
20 hexano (0 - 25 %) para proporcionar el producto deseado (16,04 g, 96,6 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 327,0/329,0

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

25



30

Una mezcla de 4-bromo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,63 g, 4,98 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,61 g, 5,48 mmol, Aldrich: n.º 632732),
35 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (288 mg, 0,249 mmol) y carbonato de sodio (1,58 g, 14,9 mmol) en 1,4-dioxano (16,0 mL) y agua (8,0 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

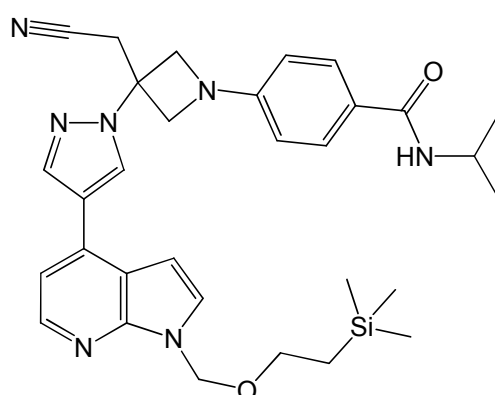
agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter, se filtró y lavó con éter para lograr el producto deseado (1,08 g, 69 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 315,1.

5

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

10

15



20

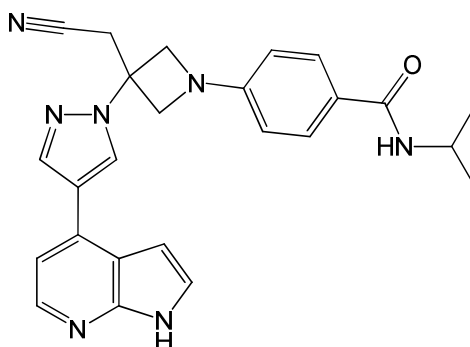
Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,811 g, 2,58 mmol), 4-[3-(cianometileno)azetidín-1-il]-N-isopropilbenzamida (0,625 g, 2,45 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (190 µL, 1,3 mmol) en acetonitrilo (8 mL, 200 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 hora.

25

Después de enfriarse, el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una solución acuosa de HCl 0.5 N a un pH de alrededor de 7. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida para lograr el producto deseado (1,40 g, 84,3 %), la cual se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 570,3.

30

Etapa 9: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilbenzamida



5

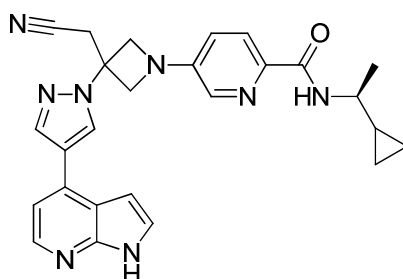
10

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilbenzamida se disolvió en diclorometileno (5 mL). A la solución se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (2,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución se agregó etilendiamina (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado (0,415 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 440,1. Se obtuvo una alta pureza (99,6 %) del producto mediante la recristalización a partir de acetona-éter. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

20

25

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



30

35

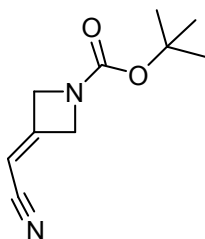
Etapas 1: 5-bromo-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida

(1S)-1-Ciclopropiletanamina (0,50 mL, 5,4 mmol, Alfa Aesar: Cat.n.º H27499) se

agregó a una mezcla de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmol, Alfa Aesar: Cat. n.º B25675) en cloruro de metileno (30,0 mL), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,4 g, 5,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 mL, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se
 5 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en
 10 hexanos (0 - 15 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 269,0/271,0.

Etapa 2: 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

15

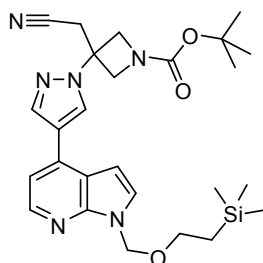


20

Se agregó gota a gota a una solución de terc-butoxido de potasio 1.0 M en tetrahydrofurano (30,7 mL, 0,0307 mol) a 0 °C una solución de cianometilfosfonato de dietilo (5,20 mL, 0,0322 mol) en tetrahydrofurano (39,12 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió nuevamente a 0 °C. A la mezcla
 25 de reacción se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 0,029 mol, Aldrich: Cat. n.º 696315) en tetrahydrofurano (7,82 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄
 30 y se evaporaron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0 - 70 %) para proporcionar el producto deseado (5,40 g, 95 %). LCMS (M+Na)⁺: m/z = 217,1.

35

Etapa 3: 3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

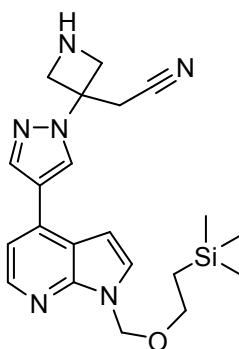


5

Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,527 g, 1,68 mmol), 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,358 g, 1,84 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (135 μ L, 0,903 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL, 200 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con soluciones de HCl acuoso 0.5 N, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0,85 g, cuantitativo) que se utilizó directamente en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 509,3.

Etapas 4: {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo

20



25

30

3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,85 g, 1,7 mmol) se disolvió en acetato de etilo (2 mL). A la solución se agregó cloruro de hidrógeno 4.0 M en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó éter, la mezcla se centrifugó, y luego los solventes se decantaron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el producto deseado como sal de HCl que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin

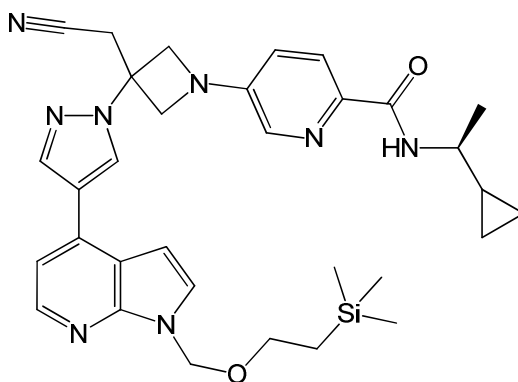
35

purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 409,2

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

5

10



15 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (91,1 mg, 0,146 mmol, Aldrich: Cat. n.º 481084) se agregó a una mezcla de clorhidrato de {3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,445 g, 1,00 mmol), 5-bromo-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida (0,273 g, 1,01 mmol), y carbonato de cesio (0,971 g, 2,98
20 mmol) en tolueno (10 mL) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (32,2 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó
25 mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0 - 70 %) para proporcionar el producto deseado (0,350 g, 58,6 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 597,3.

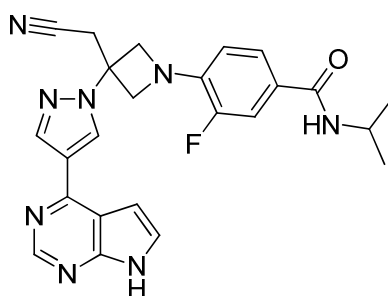
Etapa 6: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida

30

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida (0,350 g, 0,75 mmol) se disolvió en diclorometileno (3 mL). A la solución se agregó TFA (1,5
35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se le agregó etilendiamina (1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

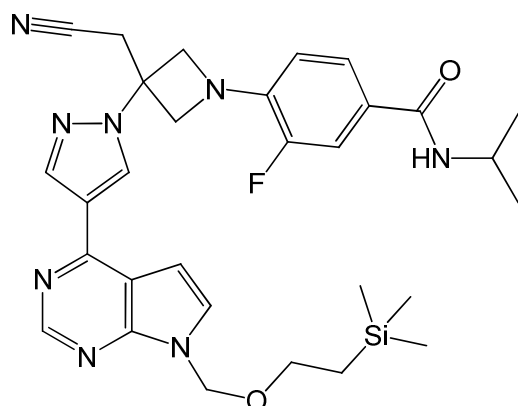
la noche, y se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 467,3.

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



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

Se agregó 2-propanamina (1,2 mL, 14 mmol) a la mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (2,09 g, 9,54 mmol, Alfa Aesar: Cat. n.º B25475) en cloruro de metileno (52,2 mL, 815 mmol), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (4,6 g, 10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,3 mL, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0 - 20 %) para proporcionar el producto deseado (2,28 g, 91,8 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 260,0/262,0.



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

Se agregó 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,32 g, 0,52 mmol) a la mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (2,50 g, 5,18 mmol) (véase WO 2009/114512), 4-bromo-3-fluoro-N-isopropilbenzamida (1,6 g, 6,2 mmol), y
 5 carbonato de cesio (5,1 g, 16 mmol) en tolueno (120 mL) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (0,12 g, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó del sólido. El sólido se disolvió en agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas
 10 combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometileno (0 - 40 %) para proporcionar el producto deseado (2,20 g, 72,1 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 589,3.

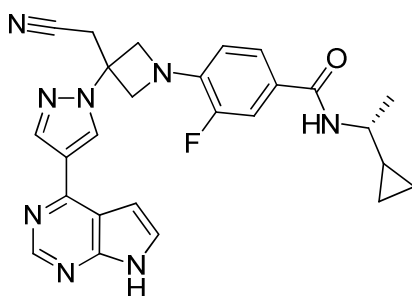
15

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

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (2,0 mL, 16 mmol) a una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-
 20 pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida (2,20 g, 3,74 mmol) en acetonitrilo (30,0 mL) a 0 ° C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó agua (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30
 25 minutos, se agregó lentamente hidróxido de amonio 5.0 M en agua (9 mL, 50 mmol) a 0 °C durante un período de 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron
 30 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con MeOH en diclorometileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (1,50 g, 63 %) que se purificó adicionalmente mediante la recristalización a partir de acetona para proporcionar el producto puro (1,25 g, pureza: al 99,96 %). Luego el producto se
 35 convirtió a sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 459,2. ¹H NMR (300 Hz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H),

6.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

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



Etapas 1: 4-bromo-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,92 mL, 5,3 mmol) a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (0,58 g, 2,6 mmol), (1R)-1-ciclopropiletanamina (0,27 mL, 2,9 mmol, Alfa Aesar: Cat. n.º H26902) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (1,3 g, 2,9 mmol) en cloruro de metileno (5,8 mL, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0 – 10 %) para proporcionar el producto deseado (0,71 g, 94%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 286,0/288,0.

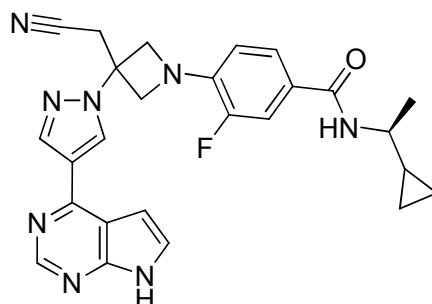
Etapas 2: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida

Este compuesto se preparó como una sal de TFA mediante procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 2-3, que comienza a partir de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo y 4-bromo-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida (de la Etapa 1, anterior). LCMS (M+H)⁺: m/z = 485,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.67 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H),

7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.82 (m, 1H), 0.30 (m, 1H), 0.20 (m, 1H), 0.06 (m, 1H), 0.01 (m, 1H).

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

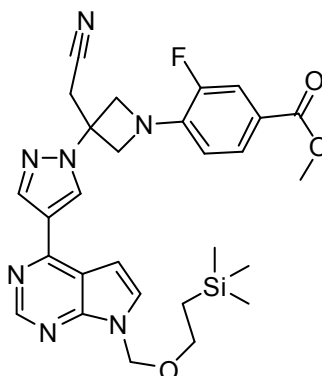
10



15

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

20



25

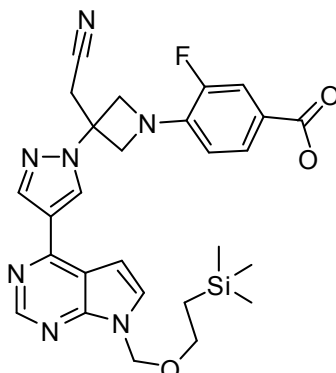
Se agregó 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,11 g, 0,18 mmol) a la mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,86 g, 1,8 mmol), 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (0,50 g, 2,1 mmol, Combi-Blocks: Cat. n.º CA-4107), y carbonato de cesio (1,7 g, 5,4 mmol) en tolueno (25,0 mL) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (0,040 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y concentró a presión reducida para lograr el producto deseado (1,06 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 562,3.

35

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

5

10



15

20

Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0,21 mL, 5,0 mmol) a una mezcla de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzoato (1,06 g) en metanol (15,0 mL) y agua (3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se ajustó a un pH 3 con HCl (1.00 N) acuoso y se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El sólido formado se filtró y lavó con agua, y se secó a presión reducida para lograr el producto bruto (0,95 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 548,3.

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

25

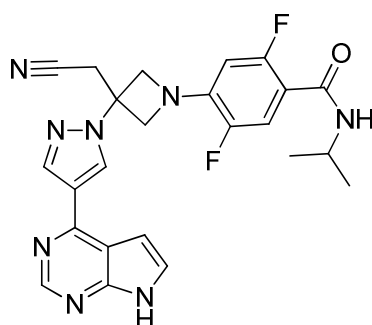
30

35

Una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzoico (20,0 mg, 0,0365 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0,044 mmol) en diclorometileno (1,0 mL) se agregó a una mezcla de (1S)-1-ciclopropiletanamina (4,7 mg, 0,055 mmol) y trietilamina (15 µL, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (0,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometileno (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 mL), se concentraron y secaron a presión reducida. El residuo se trató con cloruro de metileno (1,3 mL) y ácido trifluoroacético (0,6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1,3 mL). Se agregó etilendiamina (0,086 mL, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se purificó mediante RP-HPLC

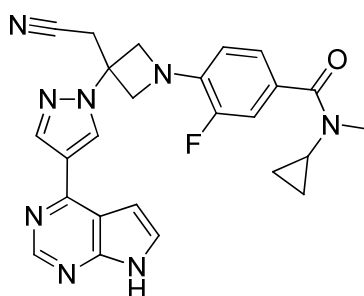
(pH = 10) (las condiciones ya fueron mencionadas en los ejemplos anteriores) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 485,2.

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



Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 1-3 que comienza a partir de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (Aldrich: Cat.nº 443824), 2-propanamina y diclorhidrato de{3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 477,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

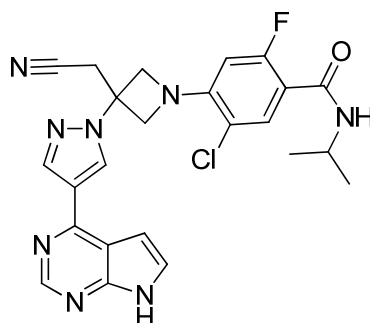
Ejemplo 7. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-ciclopropil-3-fluoro-N-metilbenzamida



Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 1-3 que comienza a partir de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico, clorhidrato de N-metilciclopropanamina (J&W PharmLab: Cat. n.º

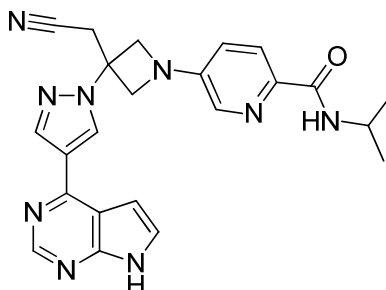
20-0433S) y diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 471,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 0.59 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

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



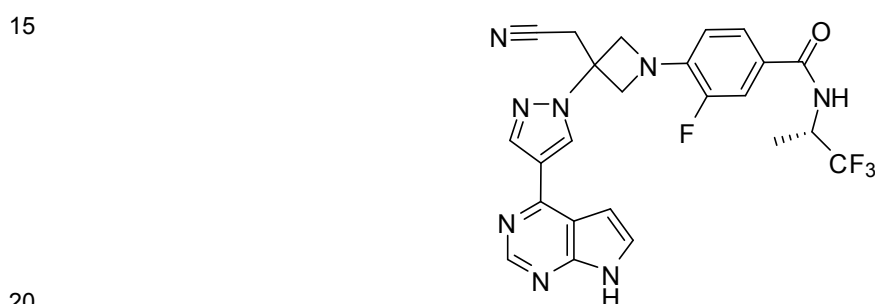
Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 1-3 que comienza a partir de ácido 4,5-dicloro-2-fluorobenzoico (Ark Pharm, Inc. , Cat. n.º: AK-29091), 2-propanamina y diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 493,2/495,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12.65 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

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



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 1-3, que comienza a partir de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico, 2-propanamina y diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 442,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

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



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

Clorhidrato de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,068 g, 0,46 mmol) (ACS Scientific Inc., Cat. n.º 2-01-6) se agregó a la mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (0,100 g, 0,457 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,26 g, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (2,50 mL), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-20 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 314,0/316,0.

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

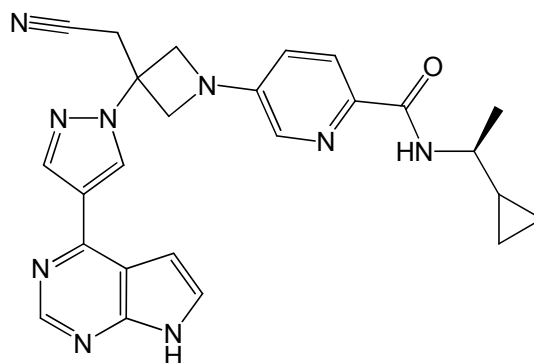
il]azetidin-1-il}-3-fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Este compuesto se preparó como una sal de TFA mediante procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 2-3, que comienza a partir de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo y 4-bromo-3-fluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (de la Etapa 1, anterior). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 513,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆): δ 12.64 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

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

15

20



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 2-3, que comienza a partir de 5-bromo-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 2, Etapa 1) y diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 468,2.

30

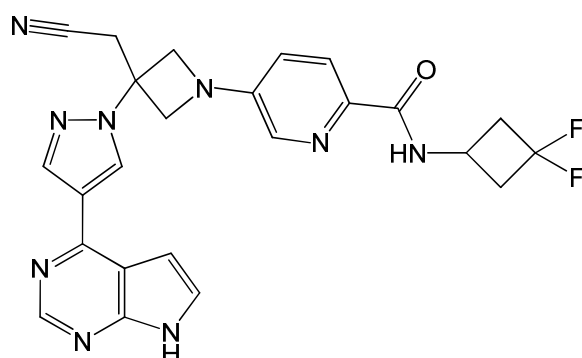
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12.60 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.22 (m, 1H).

35

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

5

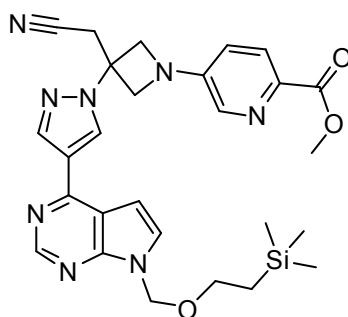
10



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

15

20



Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (660 mg, 1,1 mmol), diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (4,76 g, 10,7 mmol), 5-bromopicolinato de metilo (3,00 g, 13,9 mmol), acetato de paladio (240 mg, 1,1 mmol) y carbonato de cesio (10 g, 32 mmol) en tolueno (120 mL) se desgasificó y se recargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con MeOH en diclorometileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (3,70 g, 63,6 %). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 545,3.

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

35

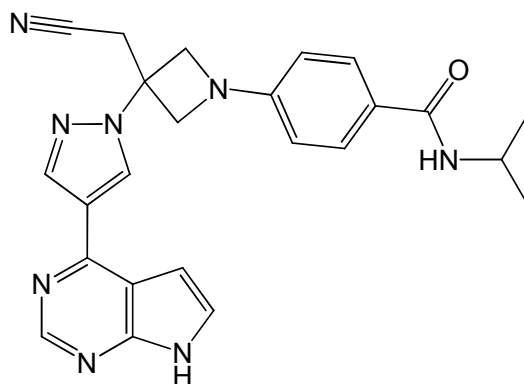
Una mezcla de hidróxido de litio monohidrato (0,87 mL, 21 mmol) a una mezcla de

5- $\{3-(\text{cianometil})-3-[4-(7-\{2-(\text{trimetilsilil})\text{etoxi}\})\text{metil}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il})-1H\text{-pirazol-1-il}\}$ azetidín-1-il}piridina-2-carboxilato de metilo (3,70 g, 6,79 mmol) en metanol (10,0 mL) y agua (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se ajustó a un pH 3 con HCl (1.0 N) acuoso y se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El sólido formado se filtró y lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531,1.

Etapas 3: 5- $\{3-(\text{cianometil})-3-[4-(7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il})-1H\text{-pirazol-1-il}\}$ azetidín-1-il}-N-(3,3-difluorociclobutil)piridina-2-carboxamida

Una mezcla de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (60,0 mg, 0,14 mmol), ácido 5- $\{3-(\text{cianometil})-3-[4-(7-\{2-(\text{trimetilsilil})\text{etoxi}\})\text{metil}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il})-1H\text{-pirazol-1-il}\}$ azetidín-1-il}piridina-2-carboxílico (48,4 mg, 0,0913 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (20 mg, 0,14 mmol, Molbridge: Cat.n.º MB00001399) y N,N-diisopropiletilamina (64 µL, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometileno (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 mL), se concentraron y secaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometileno (1 mL) y ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2,5 mL). Se agregó etilendiamina (0,21 mL, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 490,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.50 (br, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.80 (m, 4H).

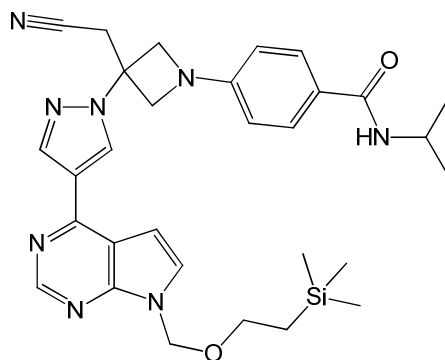
Ejemplo 13. 4- $\{3-(\text{Cianometil})-3-[4-(7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il})-1H\text{-pirazol-1-il}\}$ azetidín-1-il}-N-isopropilbenzamida



Etapas 1: 4-bromo-N-isopropilbenzamida

Una solución de ácido 4-bromobenzoico (4,00 g, 19,9 mmol, Aldrich: Cat. n.º 108510) y cloruro de tionilo (10,0 mL, 137 mmol) se calentó mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora, convirtiendo la solución heterogénea en una solución homogénea. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se lavó azeotrópicamente con acetonitrilo seco varias veces (20 mL x 4) para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno anhidro (40 mL) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de 2-propanamina (8,0 mL, 94 mmol, 99,5 % puro Aldrich [75-31-0]). Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 mL) y se inactivó con H₂O (5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 5 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 5 mL), H₂O (1 x 5 mL), HCl 1 N (3 x 5 mL), H₂O (1 x 5 mL), y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío para lograr el producto deseado (4,50 g, 93 % de rendimiento), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 242/244.

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



Una mezcla de 4-bromo-*N*-isopropilbenzamida (1,82 g, 7,52 mmol), cloruro de hidrógeno de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (2,23 g, 5,00 mmol), acetato de paladio (78 mg, 0,35 mmol, Aldrich [3375-31-3]), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (405 mg, 0,700 mmol, Aldrich [161265-03-8]), y carbonato de cesio (3,03 g, 9,30 mmol) en tolueno (22 mL) se desgasificó y purgó varias veces con N₂ (g) antes de calentarse a 105 °C en un recipiente sellado durante 2 días. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que eluye con MeOH en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (1,74 g, 61 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 571,3.

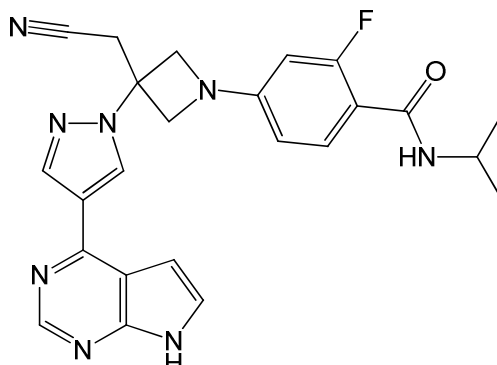
15

*Etapas 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-*N*-isopropilbenzamida*

Se disolvió 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-*N*-isopropilbenzamida (1,74 g, 3,05 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) y ácido trifluoroacético (5,0 mL, 26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Luego de 4 horas, los datos de LC/MS indicaron que la reacción se completó y que se formó el producto deseado (LCMS (M+H)⁺: m/z = 471,3). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se lavó azeotrópicamente con acetonitrilo varias veces (4 x 10 mL) para eliminar el exceso de TFA. El residuo se disolvió en metanol (15 mL) y a esto se agregó hidróxido de amonio 14.8 M en H₂O (3,0 mL, 44 mmol) y etilendiamina (0,10 mL, 1,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para proporcionar el producto deseado. El producto se precipitó adicionalmente como un sólido blanco mediante la adición de H₂O (15 mL) y la solución heterogénea se agitó durante 30 minutos antes de verterla en agua (60 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado (1,05 g, 78 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 441,1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

35

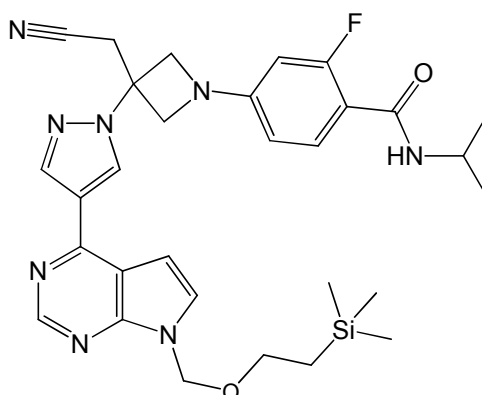
Ejemplo 14. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida



Etapas 1: 4-bromo-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

Una solución de ácido 4-fluorobenzoico (1,50 g, 6,85 mmol, Combi-Blocks: Cat. n.º CA-4096), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,86 g, 7,53 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 mL, 14 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se agitó durante 10 minutos. Luego se agregó 2-propanamina (2,3 mL, 27 mmol) y se siguió con la agitación durante 1,5 horas. Los datos de LC/MS indicaron que el componente de reacción principal era el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (40 mL) y H₂O (3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 mL) y HCl 1N (3 x 3 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-15 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 260,0/262,0.

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

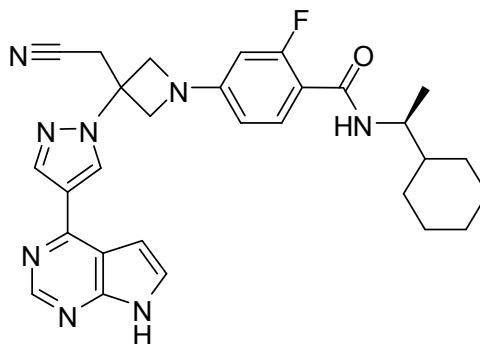


Una mezcla de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo [1.0]-cloruro de hidrógeno (1,71 g, 3,84 mmol), carbonato de cesio (2,6 g, 8,1 mmol), acetato de paladio (94 mg, 0,42 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfino) (470 mg, 0,81 mmol), y 4-bromo-2-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (1,00 g, 3,84 mmol) en tolueno (20 mL, 200 mmol) se desgasificó, purgó con N₂ (g) tres veces, y se calentó a 100 °C durante la noche. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de celite y los productos inorgánicos se lavaron con acetato de etilo (5 x 10 mL). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que eluye con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 70 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 589,3.

Etapa 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

Se disolvió 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-fluoro-*N*-isopropilbenzamida (0,7 g, 1,19 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) y a esto se agregó ácido trifluoroacético (5,0 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los datos de LC/MS indicaron que el componente de la reacción principal era el producto deseado (LCMS (M+H)⁺: m/z = 489,2). Los volátiles se quitaron al vacío y el residuo se lavó azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 10 mL). El residuo resultante se disolvió en metanol (4 mL) seguido de la adición de etilendiamina (400 µL) e hidróxido de amonio (1,2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los datos de LC/MS indicaron que el componente de la reacción principal era el producto deseado. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 459,2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 13.5, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

5



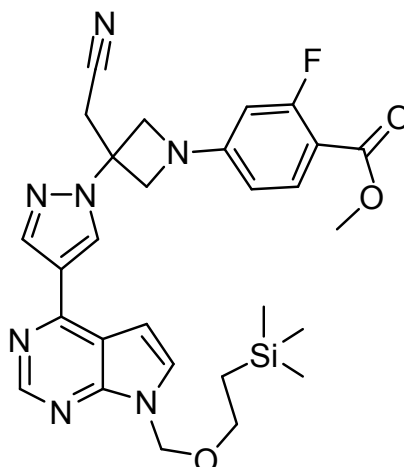
Ejemplo 15. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida

10

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

15

20



25

Una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (1,8 g, 3,7 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,00 g, 4,29 mmol) (Combi-Blocks: Cat. n.º CA-4291), carbonato de cesio (3,6 g, 11 mmol), acetato de paladio (0,10 g, 0,44 mmol) y 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (0,54 g, 0,93 mmol) en tolueno seco (20 mL) se desgasificó y purgó varias veces con nitrógeno, y se calentó a 90 °C en un recipiente sellado durante 14 horas con agitación. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con hexanos-acetato de etilo para proporcionar el

35

producto deseado (1,72 g, 82 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 562,2.

Etapa 2: Ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluorobenzoico

5

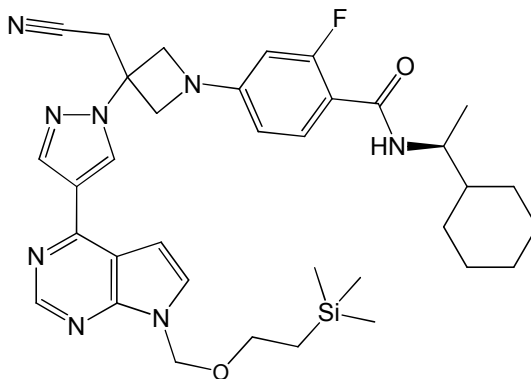
A una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluorobenzoato de metilo (1,22 g, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (0,21 g, 8,8 mmol) en agua (9.8 mL). Luego la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se ajustó el pH a ~ 4 con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fracción orgánica con agua (1 vez), salmuera (1 vez), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío. Luego el sólido se trituroó con cloruro de metileno - metanol (95:5), se filtró para proporcionar el producto deseado (0,917 g, 77.1, %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 562,2.

15

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

20

25



30

El ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluorobenzoico (0,015 g, 0,027 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,016 g, 0,042 mmol), y (1S)-1-ciclohexiletanamina (0,0080 mL, 0,055 mmol, Aldrich: Cat. n.º 336513) en 1,2-dicloroetano seco (0,501 mL) (no todo en solución) se agitó durante 30 minutos a 60 °C, luego 14 horas a temperatura ambiente (todo en solución). Los datos de LC/MS mostraron que la reacción se completó y que se formó el producto deseado. El producto se utilizó tal como es

35

sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 657,3.

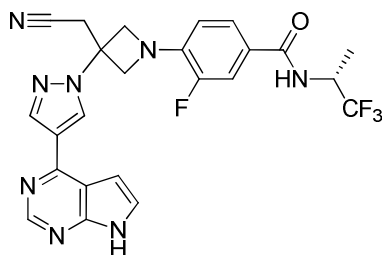
Etapas 4: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-fluorobenzamida

5

A la mezcla de reacción antecedente en 1,2-dicloroetano (0,5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,200 mL) y se agitó durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se lavó azeotrópicamente con acetonitrilo (3 veces). El residuo resultante se volvió a disolver en metanol (0,500 mL), se agregó etilendiamina (0,049 mL, 0,74 mmol) y se agitó durante 40 minutos, se concentró a presión reducida. Luego el producto bruto se purificó mediante LC/MS (pH = 2) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA (0,009 g, 40 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: m/z = 527,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 1H), 1.23 – 1.08 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 – 0.99 (m, 2H).

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

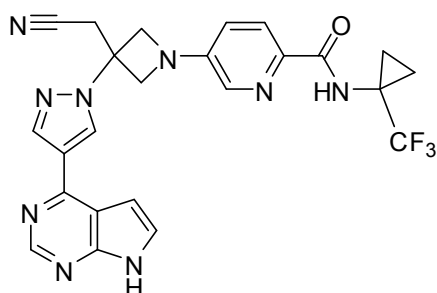
25



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos por la síntesis del Ejemplo 5, Etapa 3, que comienza a partir de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-yl)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-3-fluorobenzoico y clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. LCMS (M+H)⁺: m/z = 513,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.66 (br, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (br, 1H), 6.78 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

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

5



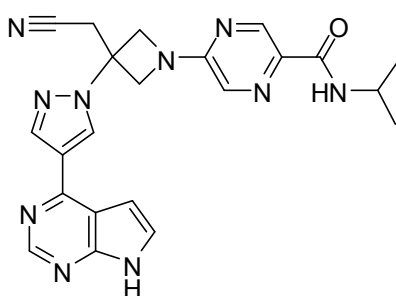
10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 12, Etapa 3, que comienza a partir de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piridina-2-carboxílico (Ejemplo 12, Etapa 2) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (Oakwood Products, Inc., Cat. n.º: 038175). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 508,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.69 (br, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84-7.80 (br, 1H), 7.26 (dd, J = 2.1, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

20

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

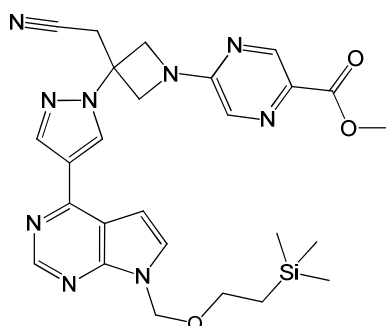
25



30

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

35



Se agregó R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,065 g, 0,10 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,50 g, 1,0 mmol), 5-
 5 cloropirazina-2-carboxilato de metilo (0,18 g, 1,0 mmol) (Ark Pharm, Inc., Cat. n.º: AK-23920), y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol) en tolueno (15,0 mL) bajo nitrógeno, seguido de acetato de paladio (0,023 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de
 10 etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometano (0 - 70 %) para proporcionar el producto deseado (0,31 g, 55 %). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 546,3.

15 *Etap 2: Ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxílico*

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxilato de metilo (0,31 g, 0,57 mmol), hidróxido de litio monohidrato (0,060 g, 1,4 mmol) en metanol (6,0
 20 mL) y agua (2,5 mL) se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla se ajustó a un pH = 4 con HCl acuoso, y se concentró a presión reducida para eliminar MeOH. El sólido que resulta se filtró, se lavó con agua y éter, y luego se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,25 g, 83 %). LCMS (M+H)⁺ : m/z = 532,3

25

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

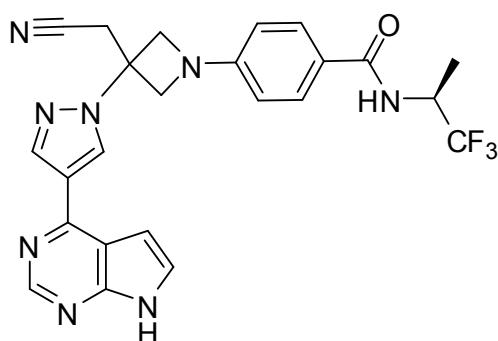
Se agregó trietilamina (15 µL, 0,11 mmol) a una mezcla de ácido 5-{3-(cianometil)-
 30 3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxílico (19,4 mg, 0,0365 mmol), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0,044 mmol) y 2-propanamina (3,2 mg, 0,055 mmol) en cloruro de metileno (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con
 35 NaHCO₃ acuoso y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 mL) y se concentraron a presión

reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 573,3.

Se agregó cloruro de metileno (1,3 mL) y ácido trifluoroacético (0,6 mL) al
 5 intermedio antecedente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1,3 mL). A la solución se agregó etilendiamina (0,086 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas, y luego se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 443,2. ¹H NMR (400
 10 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (br, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

15 **Ejemplo 19. Bis(trifluoroacetato) de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-il} -*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida**

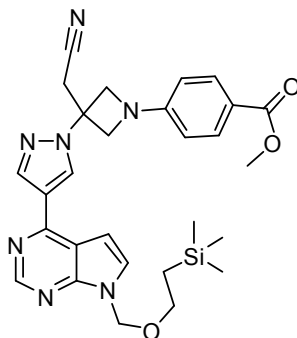
20



25

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

30



35

Se desgasificó una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,250 g, 0,518 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0,13 g, 0,60 mmol, Aldrich: Cat. n.º 407593), carbonato de cesio (0,39 g, 1,2 mmol), acetato de paladio (0,014 g, 0,060 mmol), 9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina (0,070 g, 0,12mmol) en tolueno seco (3 mL) y se purgó varias veces con nitrógeno, y se calentó a 100 °C en un tubo de ensayo sellado durante 14 horas con agitación. Luego de enfriarla hasta temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite. Se lavó el filtrado con agua (1 vez) y salmuera (1 vez), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto deseado (0,240 g, 87 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 544,2.

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

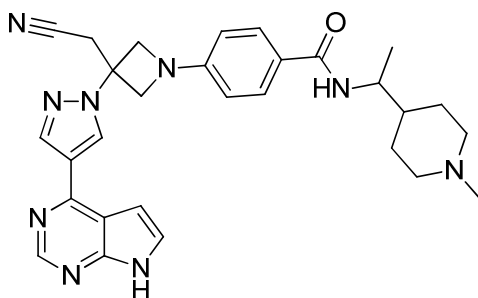
A una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoato de metilo (0,9 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (0,16 g, 6,7 mmol) en agua (7,4 mL). Luego se agitó la mezcla de reacción a 35 °C. Se monitoreó la evolución de la reacción mediante LC/MS. Luego de 46 horas, los datos de LC/MS indicaron que el componente principal de la reacción fue el producto deseado LCMS m/z = 530,2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL), se ajustó el pH a ~ 4 con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Luego se lavó la fracción orgánica con agua (1 vez), salmuera (1 vez), se secó en sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado (0,450g, 50 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 530,2.

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

Se calentó una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoico (0,100 g, 0,189 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,11 g, 0,29 mmol), clorhidrato de (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,042 g, 0,28 mmol) (ACS Scientific Inc., Cat. n.º 2-01-6) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,76 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3 mL) a 60 °C durante 15 minutos para disolver todos los reactivos y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se retiraron al vacío y se dividió el residuo entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0 - 60 %) para proporcionar el intermedio deseado (0,080 g). Se disolvió el intermedio en diclorometano (3 mL) y a esto se agregó ácido trifluoroacético (1,3 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se eliminaron los volátiles al vacío. Se disolvió el residuo en metanol (1,6 mL) seguido por la adición de etilendiamina (0,2 mL, 4 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminaron los volátiles al vacío y se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado (0,034 g) como una sal TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 495,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

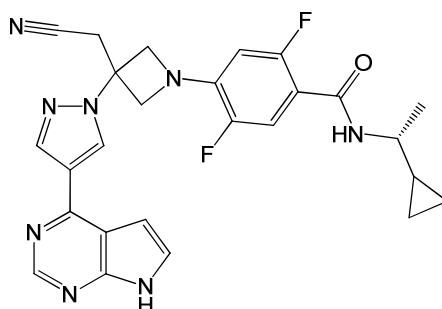
Ejemplo 20. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(1-metilpiperidin-4-il)etil]benzamida



Se preparó este compuesto como una sal TFA mediante la utilización de procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 19, Etapa 3 a partir de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoico y 1-(1-

metilpiperidin-4-il)etanamina (ChemBridge: Cat. n.º 4019769). LCMS (M+H)⁺: m/z = 524,3.

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

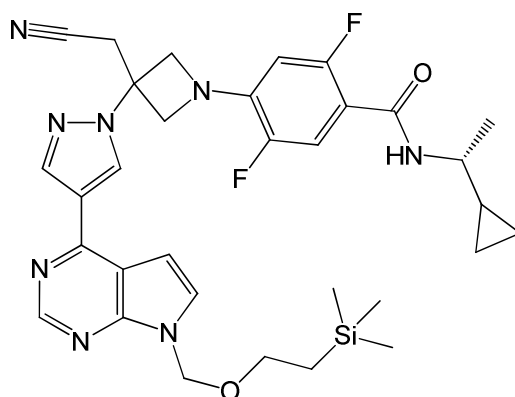


Etapas 1: 4-cloro-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida

Se agregó cloruro de oxalilo (250,0 µL, 2,954 mmol) a una solución de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (0,0578 g, 0,300 mmol) en diclorometileno (3 mL), seguido por 15 µL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Se diluyó el residuo con diclorometileno (5 mL). A la solución se agregó carbonato de potasio (82,9 mg, 0,600 mmol) en agua (1 mL), y (1R)-1-ciclopropiletanamina (41,6 µL, 0,450 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica en MgSO₄, se filtró y se concentró a una presión reducida para proporcionar el producto deseado (0,075 g, 96 %) que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 260,0.

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

5



10

A una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (1,0 g, 2,1 mmol), 4-cloro-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida (0,54 g, 2,1 mmol), carbonato de cesio (2,0 g, 6,2 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,13 g, 0,21 mmol) y acetato de paladio (0,046 g, 0,21 mmol) en tolueno (20 mL, 200 mmol) se agitó a 105 °C durante la noche. Luego se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró el sólido mediante celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometileno (0-60 %) para proporcionar el producto deseado (0,48 g, 36 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 633,3.

25

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

30

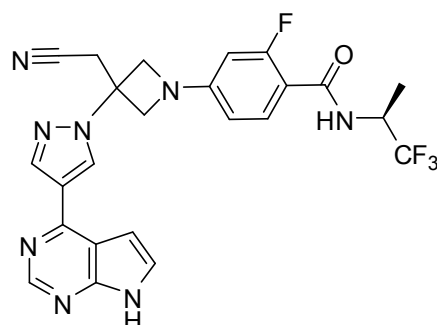
35

Se disolvió 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida (0,48 g) en una solución de ácido trifluoroacético (3 mL, 40 mmol) en cloruro de metileno (3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se agregó etilendiamina (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de concentrarse se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0 – 10 %) para proporcionar el producto deseado (245 mg, 24 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 503,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 13.0, 7.0

Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.97 (m, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.28 (m, 1H), 0.19 (m, 1H).

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

10

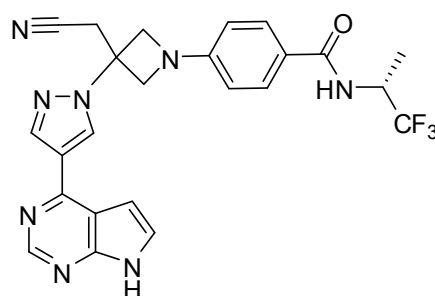


A una solución de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-fluorobenzoico (25 mg, 0,046 mmol) (Ejemplo 15, Etapa 2) y *N,N*-diisopropiletilamina (24 μ L, 0,14 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 mL) se agregó secuencialmente hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (26 mg, 0,068 mmol) y (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (12 mg, 0,11 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles al vacío y se lavó azeotrópicamente el residuo con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante se disolvió en metanol (1 mL) y a esto se agregó hidróxido de amonio (0,1 mL) y etilendiamina (0,020 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se sometió la mezcla de reacción bruta a RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS ($M+H$)⁺: $m/z = 513.1$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.64 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

30

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

35

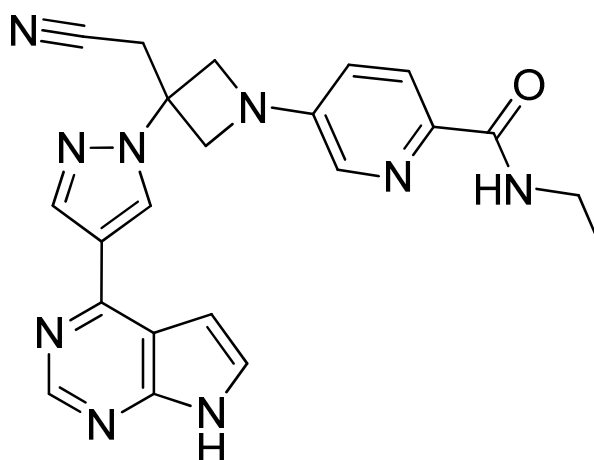


Se agitó una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-
 5 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico (0,100 g, 0,189
 mmol) (Ejemplo 19, Etapa 2), hexafluorofosfato *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-
 azabenzotriazol-1-il)uronio (0,11 g, 0,29 mmol), (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
 (0,043 g, 0,38 mmol) (SynQuest, catálogo n.º PN 3130-7-R1), y *N,N*-
 diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,35 mL)
 10 durante 30 minutos a 55 °C para disolver los reactivos. Luego de que la solución
 se volvió homogénea, se permitió que la reacción se agitara a temperatura
 ambiente durante la noche. Se separó la mezcla de reacción entre agua y acetato
 de etilo. La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en sulfato de
 sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en cloruro de
 15 metileno (2,6 mL) y a esto se agregó ácido trifluoroacético (1,3 mL) y se agitó la
 solución resultante durante 1,5 h. Se eliminaron los volátiles al vacío y se disolvió
 el residuo en metanol (3,2 mL) seguido por la adición de etilendiamina (0,4 mL).
 Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminaron los volátiles
 al vacío. Se purificó el residuo mediante RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el
 20 producto deseado (0,080 g) como una sal TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 495,2. ¹H
 NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12.5 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s,
 1H), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H),
 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.7-4.9 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 8.7
 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

25

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

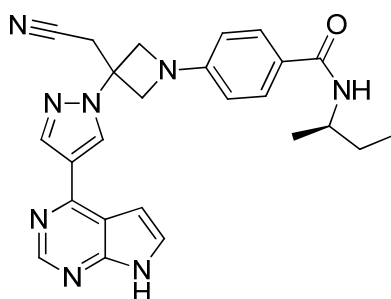
30



35

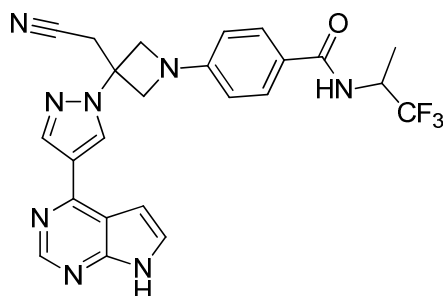
Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 3, Etapa 1-3 a partir de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico, etilamina (2,0 M en una solución de tetrahedrofurano) y diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LCMS (M+H)⁺: m/z = 428,2.

Ejemplo 25. Bis(trifluoroacetato) de 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-metilpropil]benzamida



Este compuesto se preparó como una sal TFA mediante el uso de procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 19, Etapa 3 a partir de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico y (2R)-butan-2-amina (Aldrich: Cat. n.º 296651). LCMS (M+H)⁺: m/z = 455,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.58 – 1.39 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

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



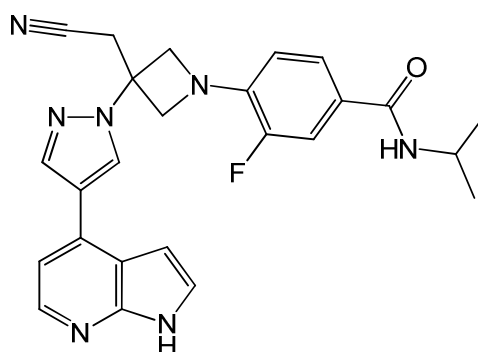
Este compuesto se preparó como sal TFA mediante el uso de procedimientos

análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 19, Etapa 3 a partir de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}benzoico y clorhidrato de 1-metil-2,2,2-trifluoroetilamina (SynQuest Labs: Cat. n.º 93130-7-08). LCMS (M+H)⁺: m/z = 495,2.

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

10

15



20

Etapa 1: 3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

25

30

35

Se agitó una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,1 g, 5,7 mmol), 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,15 mmol) (Ejemplo 40, Etapa 1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,30 g, 0,26 mmol) y carbonato de sodio (1,64 g, 15,4 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (50 mL) en N₂(g) a 100 °C durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta que quedó 5 mL del solvente. El precipitado resultante (0,90 g) se recolectó mediante filtración y se lavó con éter. Se concentró de forma adicional el filtrado a presión reducida a un volumen de aproximadamente 3 mL. Se filtró el precipitado formado y se lavó con éter para proporcionar producto adicional (0,50 g). Se concentró el filtrado a presión reducida nuevamente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna con gel de sílice con metanol en diclorometano (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (0,55 g). La cantidad total del producto fue 1,95 g (rendimiento: al 92,3%). LCMS (M+H)⁺: m/z = 379,1.

Etapas 2: {3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo

Se agregó ácido trifluoroacético (7,0 mL) a 3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,90 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (7,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. Se eliminaron los volátiles a presión reducida para proporcionar el producto deseado (cuantitativo) como una sal TFA que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 279,1.

Etapas 3: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-3-fluorobenzoato de metilo

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,5 mmol) a una sal TFA de {3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo (2,4 mmol) y 3,4-difluorobenzoato de metilo (0,41 g, 2,4 mmol) (Aldrich, Cat. n.º: 594717) en N-metilpirrolidinona (NMP) (5,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante la noche. Se procesó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (0,34 g, 33 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 431,1.

Etapas 4: Ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-3-fluorobenzoico

Se agregó hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 2,0 mmol) a una mezcla de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-3-fluorobenzoato de metilo (0,34 g, 0,79 mmol) en metanol (2,0 mL), agua (1,0 mL) y THF (2,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 35 °C durante la noche, y se ajustó a pH = 5 con una solución acuosa de HCl 1,0 N, y se concentró a presión reducida para eliminar el metanol y THF. Se filtró el precipitado formado, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,17 g, 52 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de la reacción sin purificación

adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 417,1.

Etapas 5: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-3-fluoro-N-isopropilbenzamida

5

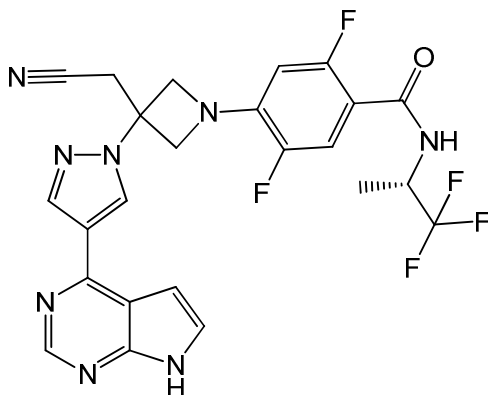
Se agregó N,N-diisopropiletilamina (63 µL, 0,36 mmol) a una mezcla de ácido 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-3-fluorobenzoico (50,0 mg, 0,120 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (64 mg, 0,14 mmol) y 2-propanamina (11 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso, y se extrajo con diclorometileno (2x10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 458,1.

15

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

20

25



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

Se agregó cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobenzoilo (29,6 mg, 0,140 mmol) (Oakwood, Cat. N.º: 001628) a la mezcla de clorhidrato de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20,0 mg, 0,134 mmol) (SynQuest Lab, Cat. n.º: 3130-7-S1) y diisopropiletilamina (58 µL, 0,33 mmol) en diclorometileno (4,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con diclorometileno (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para lograr el producto

30

35

deseado que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 288,0/290,0.

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

Se agregó (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (8,3 mg, 0,013 mmol) a la mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (65 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (0,14 mmol), y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmol) en tolueno (4,0 mL) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (3,0 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se procesó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para lograr el producto deseado, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 661,2.

20

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

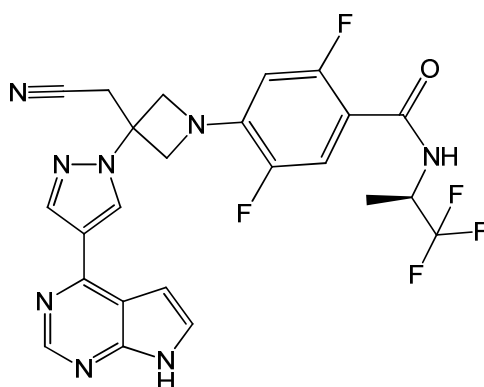
Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0,051 mL, 0,40 mmol) a una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida en acetonitrilo (1,0 mL) a 0 ° C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 561,3. Luego la mezcla se enfrió a 0 ° C, se agregó agua (0,13 mL). Después de 30 minutos, se agregó lentamente hidróxido de amonio 5.0 M en agua (0,2 mL, 1 mmol) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.62 (br, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.35 (dd, J = 12.6, 6.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

35

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

5

10



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

15

Se agregó cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobenzilo (29,6 mg, 0,140 mmol) (Oakwood, Cat. n.º: 001628) a una solución de clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20,0 mg, 0,134 mmol) (SynQuest Lab, Cat. n.º: 3130-7-R1) en cloruro de metileno (4,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con diclorometileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para lograr el producto deseado que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 288,0/289,9.

25

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

30

Se agregó (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (8,3 mg, 0,013 mmol) a la mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (65 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-2,5-difluoro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (0,14 mmol), y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmol) en tolueno (4,0 mL) bajo N₂, seguido de acetato de paladio (3,0 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla

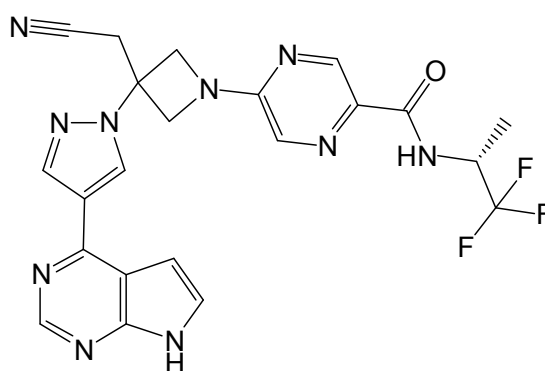
35

se procesó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para lograr el producto deseado, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: m/z = 661,3.

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

Se agregó éterato de trifluoruro de boro (0,051 mL, 0,40 mmol) a una solución del intermedio antecedente en acetonitrilo (1,0 mL) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 561,2. Luego la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó agua (0,13 mL). Luego de 30 minutos, se agregó lentamente hidróxido de amonio 5,0 M en agua (0,2 mL, 1 mmol) a 0 °C en 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 531,2.

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



Etapas 1: 5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol) a la mezcla de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,40 g, 2,5 mmol) (Matrix, Cat. n.º: 054028), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,0 g, 2,8 mmol) y clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,38 g, 2,5 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 5 cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (0,64 g, 76 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 253,9/255,9.

Etapa 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida
 10

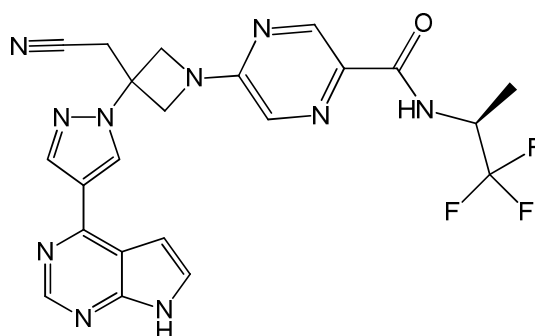
Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,62 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
 15 1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (110 mg, 0,22 mmol) y 5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida (52 mg, 0,21 mmol) en NMP (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con
 20 salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometano (0-70 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 627,2.

Etapa 3: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida
 25

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0,078 mL, 0,62 mmol) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
 30 1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida en acetonitrilo (4,0 mL) a 0 ° C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. [LCMS (M+H)⁺: m/z = 527,2]. La mezcla se enfrió a 0 ° C y se agregó agua (1,6 mL). Luego de 30 minutos, se agregó lentamente hidróxido de amonio 5,0 M en agua (0,38 mL, 1,9 mmol) a 0 °
 35 C en 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas

orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (60 mg, 58 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 497,1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.73 (br, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 3.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

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



Etapas 1: 5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida

Se agregó N,N -diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,40 g, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N' -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,0 g, 2,8 mmol) y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,28 g, 2,5 mmol) (Oakwood: Cat. n.º 44272) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-15 %) para proporcionar el producto deseado (0,64 g, 73 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 253,9/255,9$.

Etapas 2: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7-H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,62 mmol) a una mezcla de
 5 diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilyl)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (110 mg, 0,22 mmol) y 5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida (52 mg, 0,21 mmol) en NMP (3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con
 10 diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometileno (0-65 %) para proporcionar el producto deseado (100 mg, 73 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 627,2.

15

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

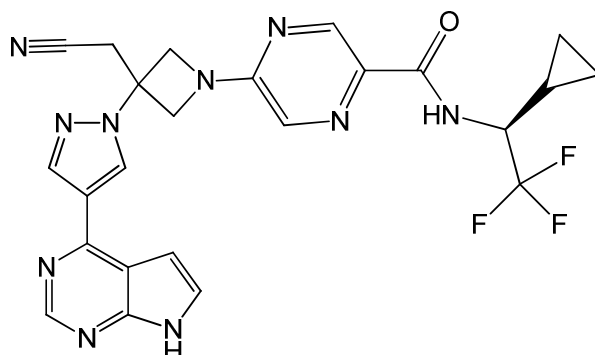
Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0,078 mL, 0,62 mmol) a una solución de
 20 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazina-2-carboxamida en acetonitrilo (4,0 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS (M+H)⁺: m/z = 527,2. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó agua (1,6 mL). Luego de 30 minutos, se
 25 agregó lentamente hidróxido de amonio 5,0 M en agua (0,38 mL, 1,9 mmol) a 0 °C en 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
 30 concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (52 mg, 51 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 497,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.60 (br, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.23 (br, 1H), 4.84 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

35

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

5

10



Etapas 1: 5-cloro-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazina-2-carboxamida

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,40 g, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,0 g, 2,8 mmol) y clorhidrato de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (0,44 g, 2,5 mmol) (ASIBA Pharmatech, Cat. n.º: 70092-HCl) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (0,51 g, 72 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 280,0/282,0.

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

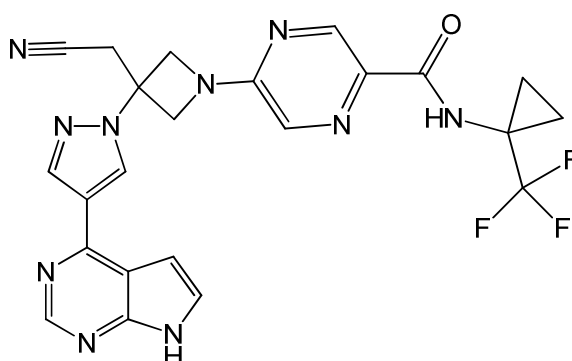
Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,62 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (110 mg, 0,22 mmol) y 5-cloro-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazina-2-carboxamida (58 mg, 0,21 mmol) en NMP (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con

diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en diclorometileno (0-65 %) para proporcionar el producto deseado (80 mg, 59 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 653,2.

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

Se agregó éterato de trifluoruro de boro (0,078 mL, 0,62 mmol) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]pirazina-2-carboxamida en acetonitrilo (4,0 mL) a 0 ° C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 553,2. La mezcla se enfrió a 0 ° C y luego se agregó agua (1,6 mL). Luego de 30 minutos, se agregó lentamente de hidróxido de amonio 5,0 M en agua (0,38 mL) a 0 ° C en 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-5 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 523,2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.53 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.4, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.30 (m, 1H), 0.02 (m, 1H).

Ejemplo 33. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamida;



Etapas 1: 5-cloro-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamida

5

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,40 g, 2,5 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (1,0 g, 2,8 mmol) and 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (0,32 g, 2,5 mmol) (Oakwood, Cat.n.º: 038175) en diclorometileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-20 %) para proporcionar el producto deseado (0,41 g, 67 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 266,0/267,9.

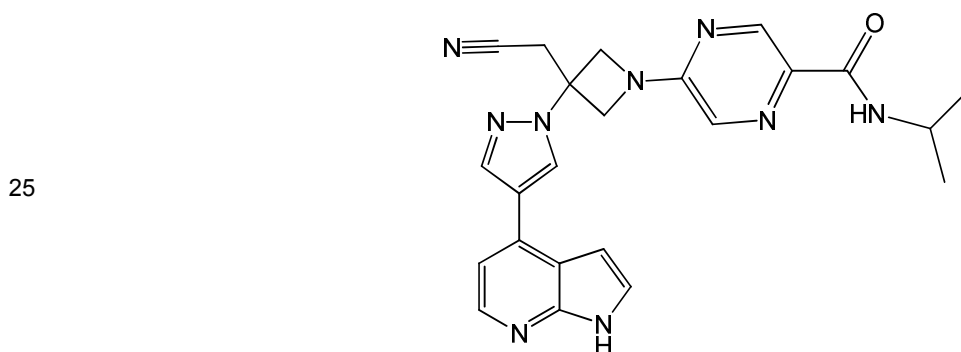
Etapas 2: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamida;

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,71 mL, 4,1 mmol) a una mezcla de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo diclorhidrato (0,70 g, 1,4 mmol) y 5-cloro-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamida (0,36 g, 1,4 mmol) en NMP (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con diclorometileno (3 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-80 %) para proporcionar el producto deseado (0,90 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 639,2.

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

Se agregó eterato de trifluoruro de boro (0,52 mL, 4,1 mmol) a una solución de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazina-2-carboxamida (0,90 g) en acetonitrilo (20 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. LCMS (M+H)⁺ : m/z = 539,2. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó agua (10 mL). Luego de 30 minutos, se agregó lentamente 5,0 M de hidróxido de amonio en agua (2,5 mL) a 0 °C en 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (0,69 g, 63 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 509,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆): δ 12,71 (br, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 3,2, 2.5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,4, 1,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 34. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazina-2-carboxamida;



Etapas 1: 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxilato de metilo

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1,0 mL, 6,0 mmol) a una mezcla de diclorhidrato {3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,96 g, 2,0 mmol) y 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (0,34 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se procesó

con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con diclorometileno (3x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en
 5 hexano (0-60 %) para proporcionar el producto deseado (0,13 g, 12 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 545,2.

Etapa 2: Ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxílico

10

La mezcla de reacción de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,24 mmol), hidróxido de litio monohidratado (0,025 g, 0,60 mmol) en metanol (4,0 mL), THF (2,0 mL) y agua (1,0 mL) se agitó a 40 ° C durante 3 horas.
 15 La mezcla se ajustó a pH = 4 con una solución acuosa de HCl 2,0 N y se concentró a presión reducida para retirar MeOH y THF. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y éter, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,100 g, 79 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 531,4.

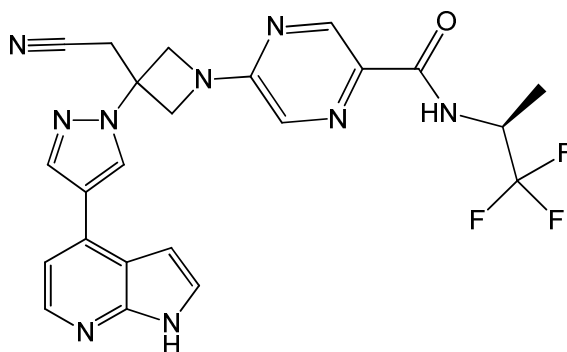
20 *Etapa 3: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazina-2-carboxamida;*

Se agregó ácido N,N-Diisopropiletilamina (19 µL, 0,11 mmol) a una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-
 25 pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxílico (19,4 mg, 0,0365 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0,044 mmol) y 2-propanamina (3,2 mg, 0,055 mmol) en DMF (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se procesó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con diclorometileno (3x 20
 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1,3 mL) y TFA (1,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1,3 mL) y se trató con etilendiamina (0,086 mL, 1,3 mmol). La
 35 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 442,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12,19 (br, 1H), 8,99 (s,

1H), 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 3,2, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 4,82 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

5

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



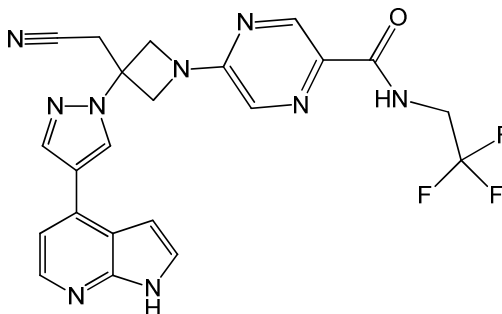
metiletil]pirazina-2-carboxamida;

10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 34, Etapa 3, que comienza a partir de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazina-2-carboxílico y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina clorhidrato. LCMS (M+H)⁺: m/z = 496,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12,23 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 3,3, 2,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 4,83 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

20

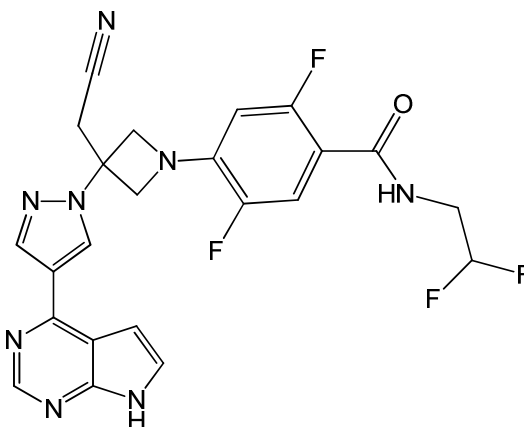
Ejemplo 36. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida;



25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 34, Etapa 3, que comienza a partir de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}pirazina-2-carboxílico y 2,2,2-trifluoroetanamina. LCMS (M+H)⁺: m/z = 482,1.

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



Etapa 1: 4-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida.

Se agitó una solución de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (1,28 g, 6,64 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 mL, 20 mmol), y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (3,07 g, 8,07 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de una solución de 2,2-difluoroetanamina (538 mg, 6,64 mmol) en dicloroetano (2 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los datos de LCMS indicaron que el componente de reacción principal era el producto deseado. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-10 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS (M+H)⁺: m/z = 256,0.

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

Una solución de sal HCl de 4-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida

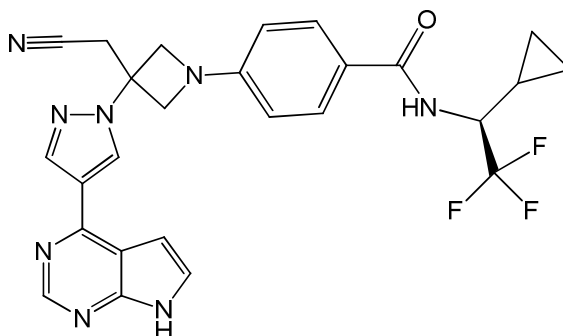
(0,907 g, 3,55 mmol), {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (1,57 g, 3,52 mmol), acetato de paladio (55 mg, 0,24 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfino) (285 mg, 0,493 mmol) y carbonato de cesio (2,16 g, 6,63 mmol) en tolueno (25 mL) se
 5 desgasificó y purgó con N₂ (g) varias veces antes del calentamiento a 105 °C y se dejó agitar durante 3 días. Los datos de LCMS indicaron que el ~50 % del material de partida se convirtió en el producto deseado. En un esfuerzo por completar la reacción una segunda alícuota de 4-cloro-*N*-(2,2-difluoroetil)-2,5-difluorobenzamida (353 mg), acetato de paladio (58 mg), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-
 10 4,5-diil)bis(difenilfosfino) (274 mg), y carbonato de cesio (550 mg) se agregó y se continuó con la agitación durante la noche a 105 °C. Los datos de LCMS indicaron que no hubo una mejora significativa. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y los productos inorgánicos se lavaron completamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y
 15 el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-15 %) para proporcionar el producto deseado (0,789 g).

El producto puro mencionado anteriormente se disolvió en diclorometano (10 mL)
 20 y se trató con ácido trifluoroacético (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se lavó mediante destilación azeotrópica con acetonitrilo (3 x 10 mL). El residuo resultante se disolvió en metanol (20 mL) y se trató con una solución acuosa de NH₄OH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 25 durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-15 %) para proporcionar el producto deseado (229 mg). Se disolvió el producto en acetonitrilo (15 mL) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de ácido trifluoroacético (0.2 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar a
 30 temperatura ambiente mientras se agitó durante 30 minutos. Se agregó agua (10 mL) y la solución se congeló y se sometió a liofilización para proporcionar el producto deseado como la correspondiente sal de ácido trifluoroacético. LCMS (M+H)⁺: m/z = 499,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,73 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,43 (dd, *J*
 35 = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 12,3, 7,3 Hz, 1H), 6,09 (tt, *J* = 56,1, 4,1 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,64 (tt, *J* = 15,4, 4,4 Hz, 2H).

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

5

10



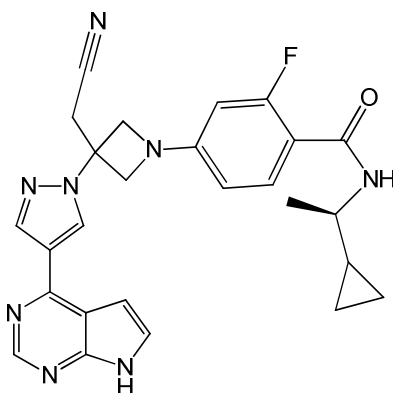
A un recipiente secado a horno que contiene una sal HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (130 mg, 0,74 mmol) (ASIBA Pharmatech, Cat. n.º: 70092-HCl) y equipado con una barra de agitación magnética se colocó 1,2-diclorometano anhidro (0,5 mL) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (140 µL, 0,83 mmol). El vial de reacción se purgó con N₂ (g) y se selló antes de la adición de trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (180 µL, 0,37 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, una solución de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}benzoato de metilo (100 mg, 0,184 mmol) (Ejemplo 19, Etapa 1) en 1,2-dicloroetano (1,0 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 16 horas. Los datos de LCMS indicaron que la reacción estaba ~50 % completa. Una segunda alícuota de una solución preagitada de sal HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (130 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (140 µL), y trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (180 µL) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL) se agregó y la agitación continuó durante 4 horas. Los datos de LC/MS indicaron que la reacción estaba completa. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (4 mL) y la resina de intercambio de iones DOWEX 50WX8-400 se agregó cuidadosamente a la mezcla de la reacción. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, los productos inorgánicos se filtraron y se lavaron completamente con diclorometano. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-10 %) para proporcionar el producto deseado (90 mg, 75 %). El producto puro se disolvió en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se lavó mediante destilación azeotrópica con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante se disolvió

en metanol (3 mL), y se agregó una solución acuosa de NH_4OH (200 μL) y etilendiamina (50 μL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se sometió a RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado como la correspondiente sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 521,2. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,48 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,08 (dt, J = 17,3, 8,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,30 – 1,19 (m, 1H), 0,68 (dt, J = 12,4, 5, Hz, 1H), 0,51 (q, J = 7,8, 6,8 Hz, 2H), 0,29 – 0,23 (m, 1H).

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

15

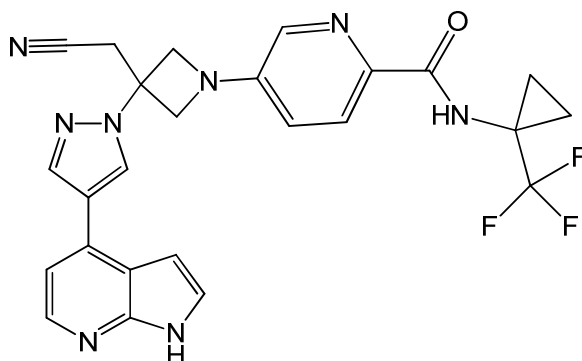
20



A un recipiente sellado que se purgó con N_2 (g) y contenía una solución de (1R)-1-ciclopropiletanamina (150 μL , 1,62 mmol) (Alfa Aesar H26902 lote 10151885, CAS 6240-96-9, 98 % ee) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se agregó trimetilaluminio 2.0 M en tolueno (0.800 mL, 1,60 mmol) mediante jeringa y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 4-(3(cianometil)-3-[4-(7-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 0,534 mmol) (Ejemplo 15, Etapa 1) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agregó gota a gota mediante jeringa. La solución se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. Los datos de LCMS indicaron que ~60 % del material de partida se convirtió al producto deseado. En un esfuerzo por completar la reacción, se agregó una solución preagitada de (1R)-1-ciclopropiletanamina (150 μL) y trimetilaluminio 2.0 M en tolueno (800 μL) en 1,2-dicloroetano (2 mL) mediante jeringa a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 16

horas. Los datos de LCMS indicaron que la mayoría del material de partida se convirtió al producto deseado. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 mL) y la resina de intercambio de iones DOWEX 50WX8-400 se agregó cuidadosamente y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Los productos inorgánicos se filtraron y se lavaron completamente con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-5 %) para proporcionar el producto deseado (100 mg). El producto se disolvió en diclorometano (4 mL) y TFA (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se lavó mediante destilación azeotrópica con acetonitrilo (3 x 3 mL). El residuo resultante se disolvió en metanol (4 mL) y se agregó una solución acuosa de NH_4OH (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-10 %) para proporcionar el producto deseado. Se disolvió el producto en acetonitrilo (15 mL) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de ácido trifluoroacético (0,08 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente mientras se agita durante 30 minutos. Se agregó agua (10 mL) y la solución se congeló y se sometió a liofilización para proporcionar el producto deseado como la sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 485,5. ¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 13,5, 1.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0.98 (ddt, J = 13,2, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 0.54 (td, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 0.47 (tt, J = 8,9, 5.3 Hz, 1H), 0.37 (dq, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 0.26 (dq, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 40. 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridina-2-carboxamida



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

5 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 10. mmol), 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10. mmol) (Ejemplo 2, Etapa 2) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1 mL, 7 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. Tras el enfriamiento de la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó
10 mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0 – 50 %) para proporcionar el producto deseado (cuantitativo). LCMS (M+Na)⁺: m/z = 411,2; (M-C₄H₉)⁺: m/z = 333.1.

Etapa 2: 3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 3,0 mmol), 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,0 mmol),
20 tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (200 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (3,0 g, 9,2 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0.9 mL) se desgasificó y se selló. Se agitó a 90 °C durante 2 horas. Tras el enfriamiento se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0 – 50 %) para
25 proporcionar el producto deseado (1,6 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 509,3.

Etapa 3: {3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo

30 A una solución de 3-(cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4,0 M (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado
35 como la sal HCL (1,5 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 409,2.

Etapa 4: 5-bromo-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol), 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (93 mg, 0,74 mmol) (Oakwood, Cat. n.º: 038175), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (345 mg, 0,780 mmol) y trietilamina (310 µL, 2.2 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (124 mg). LCMS (M+H)⁺: m/z = 309,0.

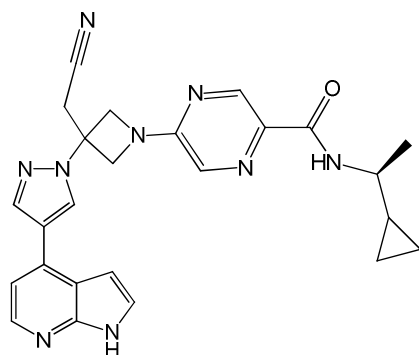
10

Etapas 5: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de una sal HCl de {3-[4-(1-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo (40 mg, 0,08 mmol), 5-bromo-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridina-2-carboxamida (26 mg, 0,083 mmol), carbonato de cesio (81 mg, 0,25 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (5,2 mg, 0,0083 mmol) y acetato de paladio (1,9 mg, 0,0083 mmol) en tolueno (1 mL) se agitó a 105 °C durante la noche. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se separó y se lavó con acetato de etilo dos veces. La solución orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (1 mL) en cloruro de metileno (1:1, 1 mL). Luego que se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 mL). A la solución se agregó etilendiamina (0,6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se purificó con RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado (3,4 mg) como sal de TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 507,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,98 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 3,2, 1,4 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).

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

35



Etapa 1: 5-Cloro-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazina-2-carboxamida

5

Una mezcla de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol), (1S)-1-ciclopropiletanamina (0,30 g, 3,5 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,8 g, 4,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (22 horas). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0,54 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 226,1.

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

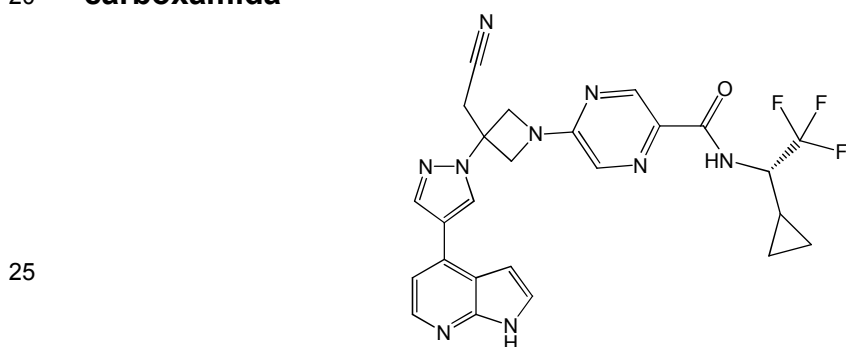
Una mezcla de sal HCl de {3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo (200 mg, 0,4 mmol) (Ejemplo 40, Etapa 3), 5-cloro-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazina-2-carboxamida (100 mg, 0,46 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL, 4 mmol) en un recipiente sellado se agitó a 120 °C durante 1,5 horas. Luego de enfriado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0,23 g).

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

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]pirazina-2-carboxamida (0,23 g) se

disolvió en una solución de ácido trifluoroacético (2 mL) y cloruro de metileno (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar un intermedio que se disolvió en metanol (3.0 mL). A la solución se agregó etilendiamina (1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0,13 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 468,5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 4,82 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,50 – 3,28 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,15 – 0,98 (m, 1H), 0,49 – 0,39 (m, 1H), 0,39 – 0,30 (m, 1H), 0,29 – 0,22 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

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



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

Se agitó una mezcla de 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,9 mmol) (Ejemplo 40, Etapa 1) en cloruro de metileno (15 mL) y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,9 mL) a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se trató con trietilamina (1 mL), y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0.95 g, 85 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 289,2.

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

Una mezcla de sal HCl de {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazina-2-carboxilato (400 mg, 1,23 mmol), 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (223 mg, 1,29 mmol), carbonato de cesio (800 mg, 2,5 mmol), acetato de paladio (28 mg, 0,12 mmol) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (150 mg, 0,25 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 100 ° C durante 3 horas. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se separó y se lavó con acetato de etilo dos veces. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0,28 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 425,2.

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

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazina-2-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,66 mmol), 4-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridina (0,14 g, 0,72 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,04 g, 0,03 mmol) y bicarbonato de sodio (0,28 g, 3,3 mmol) en una solución de agua (0,5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se desgasificó durante un tiempo y se selló. La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. Luego del enfriamiento la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0 - 5 %) para proporcionar el producto deseado (0,15 g). LCMS (M+H)⁺: m/z = 415,2.

Etapas 4: Ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazina-2-carboxílico

Una mezcla de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}pirazina-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,36 mmol) y hidróxido de litio monohidratado (46 mg, 1,1 mmol) en metanol (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (cuantitativo) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

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

Una mezcla de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}pirazina-2-carboxílico (10 mg, 0,02 mmol), sal HCl de (1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (6,6 mg, 0,037 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (12 mg, 0,027 mmol) y trietilamina (16 µL, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con metanol purificado mediante RP-HPLC (pH =2) para proporcionar el producto deseado (2,9 mg) como sal TFA. LCMS (M+H)⁺: m/z = 522,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 0,73 – 0,61 (m, 1H), 0,61 – 0,53 (m, 1H), 0,53 – 0,44 (m, 1H), 0,27 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo A: Ensayo de cinasas JAK in vitro

Los compuestos descritos en la presente se analizaron para determinar la actividad inhibidora de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo in vitro descrito in Park. et ál., *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humanos (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His en el extremo N se expresaron utilizando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se analizó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Las IC₅₀ de los compuestos se midieron para cada cinasa en las reacciones de 40 µL que contienen la enzima, ATP y 500 nM de péptido en 50 mM de amortiguador 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 IC₅₀ 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones fue de 1 mM. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente durante una 1 hora y luego se detuvieron con 20 µL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 en un amortiguador de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo etiquetado con Europio se llevó a cabo durante 40 minutos y la señal HTRF se midió en un lector de placa de fusión (Perkin Elmer, Boston, MA). Véase la Tabla 1 para los datos relacionados con los compuestos de los ejemplos.

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

5	Ejemplo n.º	JAK1 IC ₅₀ (nM) *	JAK2 IC ₅₀ (nM) *	JAK2/ JAK1 **
	1	+	++	A
	2	+	+	A
	3	+	+	A
	4	+	+	A
	5	+	+	A
10	6	+	+	A
	7	+	+	A
	8	+	+	A
	9	+	+	A
	10	+	+	A
	11	+	+	A
	12	+	+	A
15	13	+	++	A
	14	+	++	A
	15	+	++	A
	16	+	+	A
	17	+	+	A
	18	+	++	A
	19	+	++	A
	20	+	++	A
20	21	+	+	A
	22	+	++	A
	23	+	++	A
	24	+	+	A
	25	+	+	A
	26	+	++	A
	27	+	+	A
25	28	+	+	A
	29	+	+	A
	30	+	++	A
	31	+	+	A
	32	+	+	A
	33	+	++	A
	34	+	++	A
30	35	+	++	A
	36	+	++	A
	37	+	+	A
	38	+	++	A
	39	+	++	A
	40	+	++	A
	41	+	++	A
35	42	+	++	A

*10 nM o menos (+); >10 nM a 40 nM (++)

**A significa mayor que o igual a 10

5 Ejemplo B: Ensayos celulares

Las líneas células cancerosas dependientes de citocinas y por ende de la transducción de señal JAK/STAT, para el crecimiento, puede colocarse en placas a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10 % FBS, y 1 nG/mL de citocina adecuada. Se pueden agregar compuestos a las
10 células en DMSO/medio (concentración final DMSO al 0,2 %) e incubadas durante 72 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se evalúa usando el Ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido por cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los efectos secundarios potenciales de compuestos se miden en paralelo usando una
15 línea celular no dirigida por JAK con la misma lectura del ensayo. Todos los experimentos se llevan a cabo normalmente por duplicado.

Las líneas celulares se pueden usar también para examinar los efectos de los compuestos en fosforilación de cinasas JAK o sustratos de corriente abajo
20 potenciales tales como proteínas STAT, Akt, Shp2, o Erk. Estos experimentos se pueden realizar luego de una privación de citocinas nocturna seguida por una breve preincubación con estimulación del compuesto (2 horas o menos) y por citocinas de aproximadamente 1 hora o menos. Luego las proteínas se extraen de las células y se analizan con técnicas que son familiares para los expertos en la
25 técnica que incluyen la transferencia Western o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteínas fosforiladas y totales. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de la supervivencia de células tumorales o mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, en lo que respecta a
30 estos últimos, las citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23, o IFN se pueden usar para estimular la activación de JAK que resulta de la fosforilación de una o más proteínas STAT y potencialmente en perfiles de transcripción (evaluados mediante matrices o tecnología qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL-17. La capacidad de los compuestos de inhibir estos efectos mediadores de
35 citocinas pueden ser medidos usando técnicas comunes a la que usan los expertos en la técnica.

Los compuesto descritos en la presente pueden ser también probados en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra mutantes JAK, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en los trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos usualmente utilizan células dependientes citocinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las cuales las cinasas de tipo salvaje o mutantes JAK se expresan ectópicamente. *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et ál.* JBC 280:41893-41899). Los puntos finales incluyen los efectos de compuestos sobre la supervivencia, proliferación celular, y las proteínas JAK, STAT, Akt, o Erk fosforiladas.

10

Determinados compuestos descritos en la presente pueden ser evaluados por su actividad para inhibir la proliferación de células T. Dicho ensayo puede ser considerado un ensayo de proliferación dirigido por una citocina secundario (es decir, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o inhibición de activación inmune. Lo que sigue es un breve resumen de cómo pueden realizarse dichos experimentos. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se preparan a partir de las muestras de sangre completas humanas usando el método de separación Ficoll Hypaque y los linfocitos T (fracción 2000) se pueden obtener a partir de las PBMC por elutriación. Los linfocitos T humanos recién aislados se pueden mantener en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin) a una densidad de 2×10^6 células/ml a 37 °C por hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada IL-2, los linfocitos T se tratan en primer lugar con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/mL durante 72 horas. Luego de lavarse una vez con PBS, 6000 células/pocillos se colocan en placas de 96 pocillos y se tratan con compuestos en distintas concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/mL IL-2 humano (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37 °C durante 72 horas y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo de fabricación sugerido (Promega; Madison, WI).

25
30

Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumores humanos en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular del plasmocitoma INA-6 puede usarse para

35

inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., *et ál. Hematol J.* 2:42-53, 2001). Los animales con tumores pueden luego asignarse aleatoriamente en grupos de tratamiento por fármaco o vehículo y se pueden administrar diferentes dosis de compuestos en cualquier cantidad de las vías usuales que incluyen la oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento del tumor es controlado con el paso del tiempo usando calibradores. Asimismo, las muestras tumorales pueden cultivarse en cualquier momento tras el inicio del tratamiento para analizar tal como se describe anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto sobre las vías de señalización descendientes y actividad JAK. Adicionalmente, la selectividad de los compuesto/s puede evaluarse usando modelos tumoral de xenoinjerto que son dirigidos por otras cinasas conocidas (por ej. Bcr-Abl) tales como el modelo tumoral K562.

Ejemplo D: Prueba de respuesta de hipersensibilidad de contacto retardada en piel murina

A los compuestos de la presente también se les puede evaluar su eficacia (para inhibir dianas JAK) en el modelo de prueba murina de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T. La respuesta de hipersensibilidad de contacto retardada en piel murina (DTH) es considerada como un modelo válido de dermatitis de contacto clínico y de otros trastornos inmunitarios de la piel mediados por linfocitos T tal como la psoriasis (*Immunol Today*. 1998 enero; 19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, que incluyen el infiltrado inmune, el consiguiente aumento de citocinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces para tratar la psoriasis en la clínica también son inhibidoras eficaces de la respuesta DTH en ratones (*Agents Actions*. 1993 enero; 38(1-2):116-21).

En el día 0 y 1, se sensibilizan ratones Balb/c con una aplicación tópica a sus abdomenes rasurados del antígeno 2,4,dinitro-fluorobenzeno (DNFB). En el día 5, se mide el espesor de sus orejas utilizando un micrómetro de ingeniería. Esta medida se registra y se utiliza como referencia. Luego se prueba en ambas orejas de los animales una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µL (10 µL en el pabellón auricular interno y 10 µL en el pabellón auricular externo) a una concentración de 0,2 %. Se vuelven a medir las orejas pasadas veinticuatro a setenta y dos horas de la prueba. Se emplea el tratamiento con los compuestos de prueba a lo largo de las fases de sensibilización y de prueba (día 1 a día 7) o

antes de o a lo largo de la fase de prueba (generalmente la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (en diferente concentración) se administra ya sea sistémica o tópicamente (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). La eficacia de los compuestos de prueba se indica mediante una
 5 reducción en la inflamación de la oreja si se compara con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que causan una reducción del 20 % o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se exponen pero no se sensibilizan (control negativo).

10 El efecto inhibidor (activación inhibidora de las vías JAK-STAT) de los compuestos de prueba pueden confirmarse por análisis inmunohistoquímico. La activación de la o las vía JAK-STAT tiene como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, el influjo de células inmunitarias y la proliferación aumentada de queratinocitos debería también proporcionar
 15 cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden ser investigados y cuantificados. Las secciones de la oreja fijadas en formalina e incrustadas en parafina (cultivadas luego de la fase de exposición en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico mediante el uso de un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, *Cell Signaling Technologies*).
 20 Las orejas del ratón se tratan con compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH a efectos comparativos. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativa como cuantitativamente, y tanto los compuestos de prueba como la
 25 dexametasona pueden reducir la cantidad de células infiltrantes. Tanto la administración sistemática como la tópica de los compuestos de prueba pueden producir efectos inhibidores, es decir, reducir la cantidad de células infiltrantes e inhibir los cambios transcripcionales.

30 **Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria *in vivo***

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de roedor y de no roedor diseñados para replicar una respuesta inflamatoria simple o compleja. Por ejemplo, los modelos de artritis de roedor pueden usarse para evaluar el potencial
 35 terapéutico de componentes dosificados de forma preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen de modo no taxativo artritis inducida por colágeno de ratón o rata, artritis inducida por adyuvante de rata y artritis inducida por anticuerpo de

colágeno. Las enfermedades autoinmunitarias que incluyen, de modo no taxativo, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilidad de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis pueden también usarse para evaluar el potencial terapéutico de compuestos en 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 ál*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

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

Se pueden evaluar agentes en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, de modo no taxativo, el modelo de glándula lagrimal de concanavalina A (ConA) de conejo, el modelo de scopolamina de ratón (subcutánea o transdérmica), el modelo de glándula lagrimal de Botulinum de ratón, o cualquier cantidad de modelos autoinmunitarios espontáneos de roedor que provoca la disfunción de la glándula ocular (por ej. NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino *et ál.*, Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader *et ál.*, Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Los criterios de valoración de estos modelos pueden incluir la histopatología de las glándulas oculares y ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificadas de esta (Barabino *et ál.*) que calculan la producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse mediante la dosificación por múltiples vías de administración (por ej. sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad cuantificable.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos para los expertos en la técnica. Estos incluyen, de modo no taxativo, modelos de uveítis autoinmunitaria experimental (EAU) y uveítis inducida por endotoxina (EIU). Los experimentos de EAU pueden realizarse en conejos, ratas o ratones y pueden implicar la inmunización activa o pasiva. Por ejemplo, se puede usar cualquier cantidad de antígenos retinianos para sensibilizar animales a un inmunógeno pertinente tras lo cual los animales pueden exponerse de manera

ocular al mismo antígeno. El modelo de EIU es más preciso e implica la administración local o sistémica de lipopolisacárido en dosis subletales. Los criterios de valoración para ambos modelos EIU y EAU pueden incluir el examen fundoscópico, histopatología entre otros. Estos modelos se analizan en Smith et
 5 ál. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia). La actividad se evalúa mediante la dosificación por múltiples vías de administración (por ej. sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad cuantificable. Algunos modelos enumerados anteriormente pueden también
 10 desarrollar escleritis/episcleritis, coroiditis, ciclitis o iritis y por ende son útiles para investigar la actividad potencial de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

Los agentes pueden también evaluarse en uno o más modelos preclínicos de
 15 conjuntivitis conocidos para los expertos en la técnica. Estos incluyen, de modo no taxativo, modelos de roedor que utilizan cobayos, ratas o ratones. Los modelos de cobayo incluyen los que utilizan protocolos de prueba inmunitaria y/o inmunización activa o pasiva con antígenos tales como ovalbúmina o ambrosía (analizado en Groneberg, D.A., et ál., Allergy 2003, 58, 1101-1113, que se incorpora a la
 20 presente en su totalidad mediante esta referencia). Los modelos de rata y ratón son similares en el diseño general a los de los cobayos (también analizados en Groneberg). La actividad puede evaluarse mediante la dosificación por múltiples vías de administración (por ej. sistémica o tópica) que pueden comenzar antes o después de que exista una enfermedad cuantificable. Los criterios de valoración
 25 para tales estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológico, inmunológico, bioquímico o molecular de tejidos oculares tales como la conjuntiva.

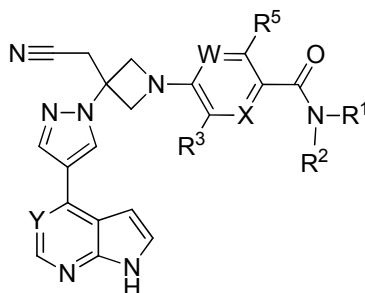
Ejemplo G: Protección ósea *in vivo*

30 Los compuestos pueden evaluarse en varios modelos preclínicos de osteopenia, osteoporosis o reabsorción ósea conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse roedores ovariectomizados para evaluar la capacidad de los compuestos para afectar signos y marcadores de densidad y/o remodelación ósea (W.S.S. Jee y W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207,
 35 que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia). De manera alternativa, la arquitectura y densidad ósea pueden evaluarse en roedores de control o tratados con compuesto en modelos de osteopenia inducida por

- terapia (por ejemplo, glucocorticoides) (Yao, et ál. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; e *id.* 58(11), 1674-1686, los cuales se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia). Asimismo, los efectos de compuestos en la densidad y reabsorción ósea pueden evaluarse en modelos de roedor de artritis descritos anteriormente (Ejemplo E). Los criterios de valoración de todos estos modelos pueden variar pero generalmente incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas así como también inmunohistología y marcadores bioquímicos adecuados de remodelación ósea.
- 10 Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Se pretende también que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, citadas en la presente solicitud se
15 incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₃);

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

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros; que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionado de fluoro -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, y -CH₂CN;

R^3 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , -OCF₃, -CF₃, o -O(alquilo C_{1-3});

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

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

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

R^7 es H, F, Cl, -CN, alquilo C_{1-3} , -CH₂CN, -C(O)N(alquilo C_{1-3})₂, -C(O)NH(alquilo C_{1-3}), o -C(O)NH₂.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es CR⁷.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁷ es H.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X es N.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X es CR⁴.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es H o F.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es N.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es CR⁶.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^6 es H, F o Cl.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^5 es H o F.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^6 es H o F.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^6 es H.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es H o metilo.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es H.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es metilo.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquil-alquilo C_{1-3} de 5-6 miembros; donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heterocicloalquil-alquilo C_{1-3} de 5-6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, $-CF_3$, y metilo.
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es isopropilo, etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclohexiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)etilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2,2-difluoroetilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), y -C(O)(alquilo C₁₋₃);

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

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

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

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

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

R⁷ es H, F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, o -CH₂CN.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

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

R² es H o metilo;

R³ es H, F, Cl, o metilo;

R⁴ es H, F, Cl, o metilo;

R⁵ es H, F, Cl, o metilo;

R⁶ es H, F, Cl, o metilo; y

R⁷ es H.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N o CR⁴;

W es N o CR⁶;

Y es N o CR⁷;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 5-6 miembros; donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃,

heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 4-6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, -CF₃, y metilo.

R² es H o metilo;

R³ es H, F, o Cl;

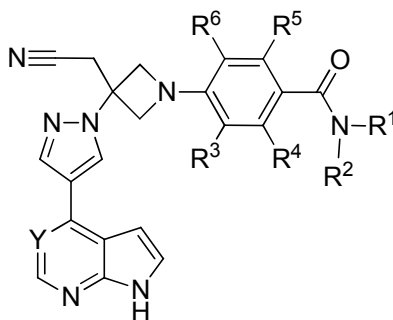
R⁴ es H o F;

R⁵ es H o F;

R⁶ es H; y

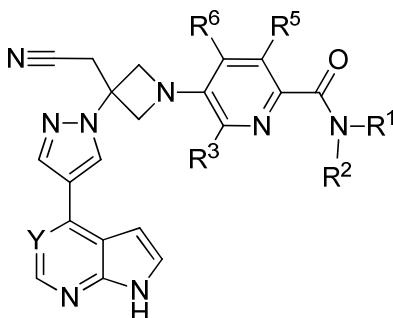
R⁷ es H.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 10 a 21 que tiene la Fórmula II:



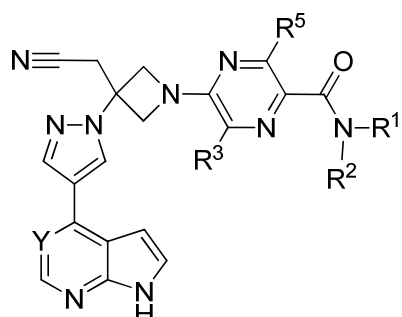
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y 10 a 21 que tiene la Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

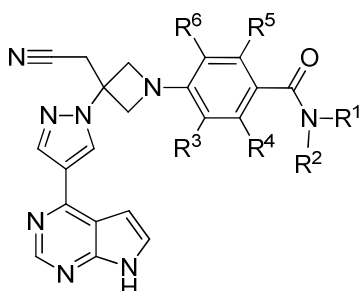
24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y 11 a 21 que tiene la Fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

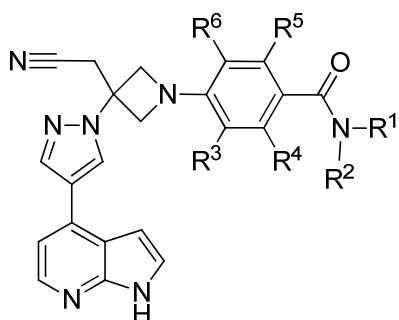
25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, y 10 a 21 que tiene la Fórmula IIa:



IIa

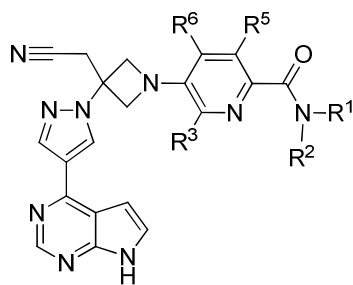
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, y 10 a 21 que tiene la Fórmula IIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

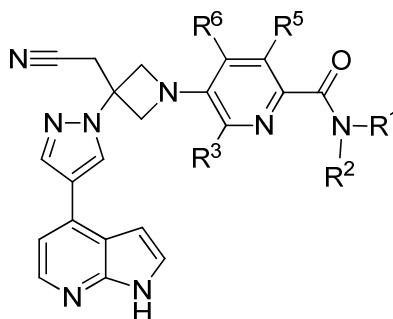
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 10 a 21 que tiene la Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

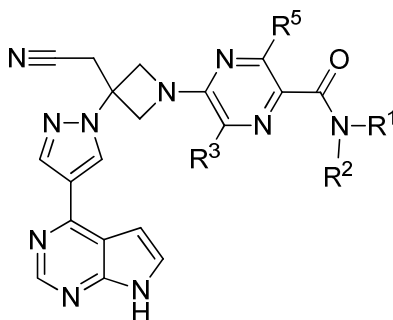
28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 10 a 21 que tiene la Fórmula IIIb:



IIIb

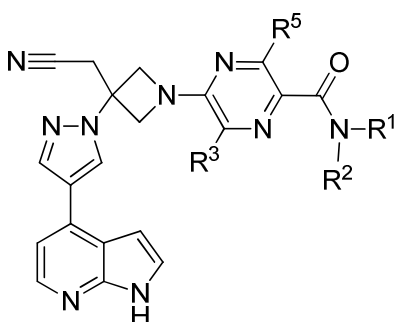
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11 a 21 que tiene la Fórmula IVa:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11 a 21 que tiene la Fórmula IVb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, se selecciona de:

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

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

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

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida;

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-fluorobenzamida;

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-isopropilbenzamida;

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-ciclopropil-3-fluoro-N-metilbenzamida;

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

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

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

5-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]piridina-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-2,5-difluorobenzamida;

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

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

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

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

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[(1R)-1-metilpropil]benzamida; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

33. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
34. Un método para inhibir una actividad de JAK1 que comprende poner en contacto JAK1 con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este es selectivo de JAK1 sobre JAK2.
36. Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria, cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de reabsorción ósea, o rechazo de trasplante de órganos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
37. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis o trastorno tiroideo autoinmunitario.
38. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide.
39. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel.
40. Un método de acuerdo con la reivindicación 39, donde dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción de la piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto.
41. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho cáncer es un tumor sólido.

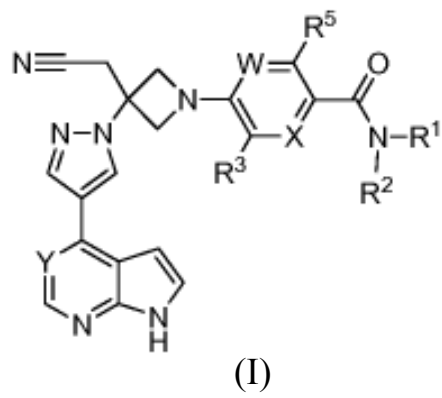
42. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático.
43. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple.
44. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho trastorno mieloproliferativo es policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (ET), 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, donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis.
46. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (PMF).
47. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post policitemia vera (Post-PV MF).
48. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis post trombocitopenia esencial (Post-ET MF).
49. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha enfermedad de reabsorción ósea es osteoporosis, osteoartritis, reabsorción ósea asociada con un desequilibrio hormonal, reabsorción ósea asociada con una terapia hormonal, reabsorción ósea asociada con una enfermedad autoinmunitaria, o reabsorción 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: 19-12-13		(71) Solicitante(s): INCYTE CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/498,942	20-06-11	US
	61/591,094	26-01-12	US
		(72) Inventor(es): YAO, Wenqing; BURNS, David M. y ZHUO, Jincong.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 20-01-14		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 27-12-12
	Fecha de presentación de la solicitud: 19-06-12		No. publicación: WO 2012/177606 A1
	No. de solicitud: PCT/US2012/043099		
(54) Título:		“DERIVADOS DE AZETIDINIL FENIL, PIRIDIL O PIRAZINIL CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE JAK”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona derivados de azetidinil fenil, piridil o pirazinil carboxamida así como también sus composiciones y métodos de uso que modulan la actividad de cinasa Janus (JAK) y que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de JAK lo que incluye, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cáncer, y otras enfermedades.



Sector: Industria farmacéutica. Compuestos orgánicos derivados de azetidinil fenil, piridil o pirazinil carboxamida y composiciones que los comprenden, útiles en la modulación de la actividad de cinasa Janus (JAK).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.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.
PCT/US2012/043099

International filing date (day/month/year)
19.06.2012

Priority date (day/month/year)
20.06.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02

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 43bis.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 notified the International Bureau under Rule 66.1bis(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.

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

Koch, Kristian

Telephone No. +49 89 2399-7175



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2012/043099

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 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-49</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-49</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-49</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1. 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 (i.e. claims 34-49), but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

D1: US2009/0233903 A1

D2: US2011/0059951 A1

3. Novelty

The compounds of present formula I differ from the compounds of formulas I and II of D1 on account on account of the present 6-membered (hetero)aromatic ring bond directly to an azetidine ring.

The compounds of present formula I differ from the compounds of formula I of D2 on account of the present azetidine ring bond directly to the pyrazole ring.

Thus, the subject-matter of claims 1-49 appears to be novel and meets the requirements of Article 33(2) PCT.

4. Inventive step

The current application is directed to compounds for use as JAK inhibitors for the treatment of diseases such as inflammatoty disorder, autoimmune disorder and cancer.

The document D1 can be considered as the closest prior art, since D1 discloses structurally similar compounds for the same use.

The present compounds differ structurally from the compounds of D1 on account of the present 6-membered (hetero)aromatic ring bond directly to an azetidine ring. This difference does not appear to result in any additional unexpected effect.

Thus, the objective technical problem to be solved is the provision of further compounds for use as JAK inhibitors.

The compounds of formula I appear to have the alleged activity (see table 1) and thus solve the above stated problem.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2012/043099

The skilled person when starting from compounds of formulas I or II of D1 would not have any incentive neither alone or in combination with other prior art to prepare the compounds of present formula I.

Thus, the subject-matter of claims 1-49 appears to involve an inventive step and meets the requirements of Article 33(3) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
---------------------	---

Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
-----------------------------------	---

Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
---	---

Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
--------------------------	--

End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
--------------------------------	---

Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003
---	--

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


SE
Ministerio de Justicia
17 de agosto 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	(Firmado Ilegiblemente)
No. 190799	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
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

565952

2001 FEB 14 P 12:36

Roberto Echeverri
COTAFIRMA AVALUADA
DOCUMENTO DE EMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UCB
EFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ 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

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Barbara A. Temple', is written over a faint, circular notary stamp. The stamp contains text that is partially obscured but appears to include 'NOTARY PUBLIC' and '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

A handwritten signature in dark ink is written over a faint, circular official stamp. The stamp contains text in Spanish, including "SECRETARÍA DE JUSTICIA Y DERECHO" and "DEPARTAMENTO DE ASISTENCIA LEGAL", along with a date "16 de agosto de 1998".



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. Ruffe

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 New Castle de

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 Delaware, 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
 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 she
 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 Delaware, 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

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
designare, 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
domiciled at the laws of State Delaware, E.U.A.

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

NOTA: RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007



(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/043099

(22) International Filing Date:

19 June 2012 (19.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/498,942 20 June 2011 (20.06.2011) US

61/591,094 26 January 2012 (26.01.2012) US

(71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE

CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336/207, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YAO, Wenqing [US/US]; 748 Meadowbank Road, Kennett Square, PA 19348 (US). BURNS, David M. [US/US]; 7525 Claridge Street, Philadelphia, PA 19111 (US). ZHUO, Jincong [US/US]; 17 Forwood Drive, Garnet Valley, PA 19061 (US).

(74) Agents: GOODSON, Susanne H. et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

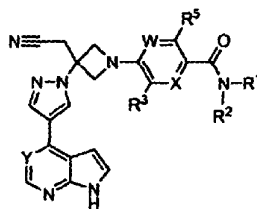
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

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

(54) Title: AZETIDINYL PHENYL, PYRIDYL OR PYRAZINYL CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS



(1)

(57) Abstract: The present invention provides azetidiny phenyl, pyridyl, or pyrazinyl carboxamide derivatives of formula (I), as well as their compositions and methods of use, that modulate the activity of Janus kinase (JAKs) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443240W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/043099	International filing date (day/month/year) 19/06/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/06/2011
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 4 sheets.

☒ 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:

- ☒ 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**,

- ☒ 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**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, 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

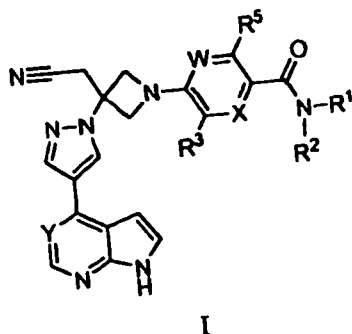
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/043099

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides azetidiny phenyl, pyridyl, or pyrazinyl carboxamide derivatives of formula I, as well as their compositions and methods of use, that modulate the activity of Janus kinase (JAKs) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of JAK including, for example, inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer, and other diseases.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/043099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 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 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>US 2009/233903 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) paragraph [0002] claims 1, 18</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-49</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>US 2011/059951 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10) paragraph [0002] claim 1</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-49</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 2009/233903 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) paragraph [0002] claims 1, 18	1-49	A	US 2011/059951 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10) paragraph [0002] claim 1	1-49
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	US 2009/233903 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) paragraph [0002] claims 1, 18	1-49									
A	US 2011/059951 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10) paragraph [0002] claim 1	1-49									
☐ 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 application or patent 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 5 September 2012		Date of mailing of the international search report 13/09/2012									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Koch, Kristian									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/043099

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009233903	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
		US 2012077798 A1	29-03-2012
		WO 2009114512 A1	17-09-2009
US 2011059951	A1	10-03-2011	
		AR 078012 A1	05-10-2011
		TW 201113285 A	16-04-2011
		US 2011059951 A1	10-03-2011
		WO 2011028685 A1	10-03-2011


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA